ZEITSCHRIFT
FÜR
KREBSFORSCHUNG.

HERAUSGEGEBEN

VOM

ZENTRALKOMITEE FÜR KREBSFORSCHUNG
ZU BERLIN.

REDIGIERT

VON

PROF. DR. D. v. HANSEMANN UND PROF. DR. GEORGE MEYER.

REDAKTION: BERLIN W., BENDLER-STRASSE 13.

Sonder-Abdruck.

BERLIN 1907.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



(Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für Krebsforschung. 5. Bd. 3. Heft.)



(Aus dem Laboratorium des Imperial Cancer Research Fund in London. Direktor: Dr. E. F. Bashford.)

Die experimentelle Analyse des Carcinomwachstums[1].

Von

E. F. Bashford, J. A. Murray und W. H. Bowen.

(Hierzu 13 Textfiguren und 1 Tabelle.)

In der vorliegenden Arbeit wird der Versuch gemacht, das Wachstum von in Mäusen künstlich fortgepflanzten bösartigen Geschwülsten zu analysieren. Das Material dazu liefern 25000 Ueberimpfungen der Jensenschen Geschwulst, welche in Gemeinschaft mit Dr. W. Cramer für den Imperial Cancer Research Fund und Ueberimpfungen, welche in den letzten drei Jahren mit 32 anderen Mäusegeschwülsten gemacht wurden. Obgleich die Frage, ob die krebsige Wucherung ein unterbrochenes Wachstum darstellt, von fundamentaler Bedeutung ist, sowohl in Bezug auf die Erkenntnis der Natur der Krankheit als in Bezug auf ihre Behandlung, ist solch eine Analyse nie vorher versucht worden. Man hat angenommen, dass das Wachstum des Krebses vegetativ ist, unerklärlich wie jede Wachstumsform, eine Erscheinung, zu deren Verständnis wir vielleicht durch die Erforschung der Vorgänge, durch welche normale Gewebe krebsig entarten, gelangen können. Die künstliche Fortpflanzung des Krebses ermöglicht es uns, diese Annahme durch Experimente zu prüfen und durch direkte Beobachtung zu bestimmen, ob bösartige Geschwülste bei ihrer Fortpflanzung eine Form des Wachstums aufweisen, durch welche Licht auf die Natur der Krankheit und auf die anscheinend kontinuierliche Wucherung sporadischer Geschwülste fällt. Während die experimentelle Fortpflanzung des Krebses neue Tatsachen aufdecken kann, welche für die Erkenntnis von der Natur der Krankheit von Bedeutung sind, bietet sie zugleich Gelegenheit für rationelle und empirische therapeutische Versuche.

---

1) Siehe auch Proc. Roy. Soc. London, Mai 30. 1906.

deren Ergebnisse wiederum durch Kontrollversuche gesichert werden können. Diese Gesichtspunkte haben wir bei unseren Versuchen stets im Auge behalten.

Wenn eine Anzahl von Tieren mit einer transplantierbaren Mäusegeschwulst geimpft wird, so entwickeln sich nicht in allen Tieren Geschwülste und die Geschwülste, welche sich entwickeln, erreichen nach dem gleichen Zeitraum nie die gleiche Grösse. Um transplantierte Geschwülste für therapeutische Versuche zu benutzen, war es notwendig zu bestimmen, welchen Einfluss die veränderlichen Versuchsbedingungen auf die Wucherung der Zellen ausüben. Die Untersuchungen, welche diesbezüglich gemacht wurden, haben zugleich Tatsachen ergeben, welche von Bedeutung für die Erkenntnis des Wesens des Krebses sind.

Unregelmässigkeiten in der Geschwindigkeit und in der Menge des Wachstums werden herbeigeführt durch: 1. Uebertragung von einer Mäuserasse auf eine andere Rasse, selbst wenn dieselben nahe miteinander verwandt sind. 2. Uebertragung von jungen Mäusen auf alte Mäuse der gleichen Rasse, oder umgekehrt. 3. Veränderung der Impfstellen. 4. Veränderung der Gewebsmenge, welche transplantiert wird, und der Art und Weise, in welcher das Gewebe eingeführt wird. 5. Aenderungen im Charakter der Geschwulstzellen selbst. Irgend einer dieser Faktoren kann eine sehr grosse Abweichung von der Wachstumsmenge herbeiführen, welche unmittelbar vorher beobachtet wurde, und die Ergebnisse von Versuchen, welche Aufschluss über eine mögliche Abänderung des Wachstums geben sollten, können auf diese Weise ungültig gemacht werden. Die Veränderungen, welche von den ersten vier oben erwähnten Faktoren abhängen, müssen ausgeschaltet werden, ehe etwa beobachtete Aenderungen auf die Geschwulstzellen selbst zurückgeführt werden können.

Wir haben die folgenden Vorsichtsmassregeln inne gehalten, um die Schwankungen zu studieren, welche, wie wir glauben, auf Unterschiede in den Geschwulstzellen zurückzuführen sind. — 1. Dieselbe Mäuserasse wurde durchgehends gebraucht. Tiere von verschiedener Farbe sind selbst bei den gewöhnlichen englischen zahmen Mäusen nicht in gleicher Weise geeignet; wir haben deswegen den Gebrauch von Varietäten, welche von Mäusezüchtern geschätzt werden, vermieden. Graue Mäuse bieten wahrscheinlich gleichmässigere Bedingungen dar als zahme Mäuse, aber ein hinreichend grosser Vorrat von gleichaltrigen Tieren ist schwer zu erhalten, zu pflegen und zu überwachen.

Jensen's Geschwulst gibt in grauen Mäusen nur selten eine Anzahl erfolgreicher Ueberimpfungen, welche der in einem Kontrollversuch mit zahmen Mäusen erhaltenen Anzahl gleichkommt. Wenn ein solches Ergebnis erzielt wird, so kann es nicht fortgesetzt werden, im Gegenteil ist die folgende Fortpflanzung erschwert. Die Versuche mit grauen Mäusen sind als Kontrollversuche für die Experimente mit zahmen Mäusen anzusehen.

2. Die zahmen Mäuse, welche verwendet wurden, waren gleichaltrig, ungefähr 5—7 Wochen alt. Wir haben gezeigt[1]), dasss junge Tiere günstigere Bedingungen für die künstliche Fortpflanzung krebsigen Gewebes darbieten als alte Tiere. Unsere späteren Versuche haben dieses völlig bestätigt. Auch die Beobachtungen von Ehrlich und Apolant, welche unter anderen Versuchsanordnungen fanden, dass das Alter der Tiere ohne Bedeutung ist und besonders, dass alte Weibchen nicht geeigneter für die Fortpflanzung von Geschwülsten der Mammae sind, als junge Tiere, bestätigen unsere Beobachtungen.

Wir haben gefunden, dass junge Tiere sogar geeigneter sind, als wir zuerst vermuteten. Wird eine Geschwulst gleichzeitig auf junge und alte Tiere übertragen, so werden gelegentlich gleich günstige Resultate erzielt; es kann sogar vorkommen, dass bei den jungen Tieren das Resultat nicht so günstig ist. Solche Ergebnisse stellen jedoch nach unseren Erfahrungen die Ausnahme dar. In der Regel entwickeln sich viel mehr Geschwülste bei den jungen Tieren und sie erreichen grössere Dimensionen in einer kürzeren Zeit nach der Ueberimpfung. — Sehr schnell wachsende Geschwülste, z. B. eine Geschwulst, die ein Gewicht von 1,05 g in einer Maus von 9 g in 5 Tagen erreichte, und Geschwülste, welche im Vergleich zu der Grösse der Tiere die grössten Dimensionen erreichen, wurden immer in jungen Mäusen angetroffen, wenn auch oft in ausgewachsenen Tieren Geschwülste von 5 oder 8 g sich schnell entwickelten. Langsam wachsende Geschwülste, die verhältnissmässig klein bleiben, wurden sowohl in alten und jungen Tieren angetroffen. Wie sehr in der Regel die Jugend der Tiere die Fortsetzung des Wachstums nach der Transplantation begünstigt, kann durch die Ergebnisse von 18 Impfreihen illustriert werden, in welchen Stücke je einer Geschwulst gleichzeitig auf alte und junge Tiere übertragen wurden. 240 Uebertragungen auf ausgewachsene Tiere (3—6 Monate alt) gaben 68 Geschwülste, d. h. 29 pCt. erfolgreich. 363 Uebertragungen auf junge Tiere (5—7 Wochen alt) gaben 172 Geschwülste oder 47 pCt. waren erfolgreich. Dieses Resultat stellt durchaus nicht einen extremen Fall dar, weder in Bezug auf das Verhältnis der erfolgreichen Ueberimpfungen, noch in Bezug auf das Alter der geimpften Tiere.

3. Wenn die oben angegebenen Vorsichtsmassregeln inne gehalten werden, so treten Unterschiede zwischen einzelnen Mäusen der gleichen Rasse und des gleichen Alters, insofern als sie einen mehr oder weniger geeigneten Boden darbieten, in den Hintergrund, falls eine hinreichend grosse Anzahl verwendet wird. Die Uebertragung muss immer an der gleichen Stelle geschehen. Wir haben in diesen Versuchen das Unterhautgewebe des Rückens benutzt. Der Versuch, gleichlaufende Reihen intra-

1) First Scientific Report of Cancer Fund. London. 1904. p. 14.

peritonealer Ueberimpfungen zu machen, wurde aufgegeben, da häufig secundäre Geschwülste innerhalb des Peritoneums auftraten, die durch extensives Wachstum von zufällig in die Bauchmuskeln transplantierten Gewebsstücken entstanden waren.

4. Wir haben uns bemüht gesund aussehende Stücke von gleicher Grösse mittelst hypodermischer Nadeln zu transplantieren[1]) und haben mittelst dieser Methode befriedigendere Resultate erhalten als in Versuchen, in welchen die Geschwülste in einer Emulsion aufgeschwemmt wurden und dann grössere Gewebsmengen durch Einspritzung übertragen wurden. Die Geschwindigkeit der Entwickelung und die Grösse, welche die neue Geschwulst innerhalb zehn Tagen erreicht, ist mit gewissen Einschränkungen direkt proportional der Menge gesunden Geschwulstgewebes, welches überpflanzt worden ist. 0,02 bis 0,05 g Geschwulstgewebe geben in der Regel innerhalb eines gegebenen Zeitraumes grössere Tumoren als 0,005 bis 0,01 g; bei Ueberimpfung von Gewebsemulsion tritt dieses Verhältnis deutlicher zu Tage.

5. Werden die in den vier vorhergehenden Absätzen behandelten Bedingungen gleichmässig erhalten, so bleiben von ihnen unabhängige Schwankungen der Wachstumsenergie bestehen. Wir werden uns bemühen zu zeigen, dass dieselben aller Wahrscheinlichkeit nach natürliche Eigenschaften der Zellwucherung sind. Ein eingehendes Studium dieser Schwankungen ist bei der Geschwulst ausgeführt worden, welche während des längsten bisher erreichten Zeitraumes sich als leicht übertragbar erwiesen hat, nämlich der Geschwulst von Jensen. Dieser Tumor ist $4\frac{1}{2}$ Jahre lang fortgepflanzt worden, ohne andauernde Aenderungen in seinen histologischen Eigenschaften oder in seinem Verhalten zu zeigen. Wir haben von 5 pCt. bis 90 pCt., sogar bis 100 ptC. Erfolge erreicht. Der Prozentgehalt ist für diejenige Anzahl von Mäusen berechnet, welche 10 Tage nach der Uebertragung noch lebten[2]).

1) Second Scientific Report Imp. Canc. Res. Fund.

2) Wir machen es uns zur Regel von Zeit zu Zeit eine Anzahl von Mäusen während der ersten zehn Tage nach der Ueberimpfung zu töten, um die Impfstelle zu untersuchen. Geschwülste, deren Grösse eine neue Transplantation zulässt (0,75 bis 1,05 g), sind vor 8—10 Tagen selten. Da der Zweck dieser Experimente die Bestimmung des ununterbrochenen Wachstumsvermögens war zum Unterschiede von einer nur vorübergehenden Wucherung, die in den ersten Tagen nach der Transplantation manchmal angetroffen wurde, so war eine solche Zeitbeschränkung nötig. Will man den Prozentgehalt von erfolgreichen Ueberimpfungen und die Häufigkeit eines spontanen Wachstumsstillstandes in Geschwülsten, welche einmal entstanden waren, berechnen, so muss man eine vorübergehende Wucherung der eingeführten Zellen und entzündliche Schwellungen an der Impfstelle ausschliessen.

Die Gewebsmenge, welche in jedes Tier übergeimpft wurde, wechselte zwischen 0,01 und 0,02 g.[1])

Die zur Ueberimpfung verwendeten Stücke wurden aus dem ganzen Tumor ausgewählt; ihr Verhalten gibt daher eine Schätzung der Wucherungsenergie der verschiedenen Teile, aus welchen die Geschwulst zusammengesetzt war. Der Gebrauch einer beschränkten Anzahl willkürlich ausgewählter Fragmente ist oft nötig, da es unmöglich ist, grosse Geschwülste ganz zu transplantieren. Die Anzahl der dazu nötigen Tiere beschränkt von selbst den Versuch. Andererseits haben wir es vermieden, bei unseren Versuchen eine zu geringe Anzahl von Tieren zu verwenden. Ein negatives Resultat bei einem Versuche, in welchem eine Geschwulst auf 5 bis 10 Mäuse übertragen wurde, lässt einen sicheren Schluss auf die Konstitution der übertragenen Geschwulst oder der verwendeten Tiere nicht zu, da jeder Prozentsatz von Erfolgen, der geringer ist als 20 bzw. 10 pCt., das gleiche negative Ergebnis liefern würde, während gleichzeitig ein positives Resultat mehr oder weniger einen Unterschied von 20 bzw. 10 pCt. ausmacht.

Unsere Methode der experimentellen Fortpflanzung durch Ueberpflanzung kleiner Zellmassen führt zu einer fortschreitenden Aufteilung des Parenchyms und zu einer Verteilung der Abkömmlinge von Zellen, welche ursprünglich in einem Tier mit einander verbunden waren, über eine grosse Anzahl von Tieren. Die experimentellen Geschwülste bestehen aus einem in Alveolen angeordneten Parenchym. Das Studium der auf die Transplantation unmittelbar folgenden Stadien zeigt, dass zuerst einzelne Alveolen getrennte Wachstumszentren darstellen, die wir daher als Eltern-Alveolen der Geschwulst bezeichnen können. Da die Zellen der verschiedenen Alveolen sich nicht vermischen, so bleibt die Abkommenschaft der einzelnen Wachstumszentren in dem transplantierten Gewebe getrennt und wird in dem Masse wie die Eltern-Alveolen an Grösse zunehmen und an der Oberfläche Tochter-Alveolen bilden, mehr und mehr von einander getrennt. Wenn nun kleine Teile einer solchen Geschwulst, welche zahlreiche Tochter-Alveolen enthält, ihrerseits wieder transplantiert werden, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass irgend ein Bruchstück die Abkommenschaft aller primären Wachstumszentren enthält. Im Gegenteil, ein solches Bruchstück enthält wahrscheinlich Zellen, welche nahe mit einander verwandt sind, das heisst Zellen von nur einem der neuen Wachstumszentren, aus welchem die Ge-

---

1) Diese Berechnung wurde derart gemacht, dass die Masse des zur Transplantation verwendeten Geschwulstteiles durch die Anzahl der gebrauchten Tiere geteilt wurde. Z. B. 1 g Geschwulst wurde auf 100 Mäuse transplantiert, d. h. 0,01 g per Transplantation.

schwulst zusammengesetzt ist. So stellen denn die im Verlauf wiederholter Ueberpflanzungen erhaltenen Geschwülste immer weniger die sämtlichen Zellen dar, welche eine während der vorhergehenden Transplantation erhaltene Geschwulst ausmachten. Der Zweck unserer Untersuchung wurde durch diese Methode der wiederholten Aufteilung und Absonderung erfüllt. Durch diese Methode wird eine wiederholte Analyse der Wachstumsfähigkeit kleiner Zellengruppen und ihrer Abkömmlinge erhalten. Die beschränkte Anzahl von Wachstumszentren in je einer Zellenüberpflanzung kann besser verstanden werden, wenn man in Betracht zieht, dass jede zu einer neuen Geschwulst führende Zellgruppe das Resultat einer dreifachen Auswahl ist. — 1. In der Regel sind die schnell wachsenden Geschwülste je eines Versuches ausgewählt worden, weil sie das grösste Wachstumsvermögen aufwiesen. 2. sind nur die gesunden Teile zur Uebertragung gebraucht worden, und 3. ist eine fernere Ausschaltung der Zellen, welche nach der Transplantation degenerieren, bewerkstelligt worden. Zieht man diese Reduktion in der Anzahl von Zellen, welche das Wachstum bei jeder neuen Transplantation fortsetzen, in Erwägung, so macht die fortgesetzte Transplantation geringer Zellenmassen es so gut wie unmöglich, dass bei dem jetzigen Stand der Fortpflanzung irgend eine Geschwulst Zellen enthält, welche sämtliche Wachstumszentren einer zwei oder drei Transplantationen älteren Geschwulst darstellen. Der Prozentgehalt der nach Transplantation sich entwickelnden Geschwülste ist jedoch nur ein Mittel, die Wucherungsfähigkeit einer Geschwulst experimentell zu messen.[1]) Es ist ein willkürliches Mass, welches infolge seiner Anwendbarkeit gewählt worden ist. Es gibt nur an, dass von einer Anzahl von Bruchstücken, die einer Geschwulst entnommen worden sind, ein bestimmter Anteil nach der Uebertragung auf neue Tiere wächst, während der Rest resorbiert wird. Die Unterschiede in dem Ge-

1) Das Gewicht, welches verschiedene Geschwülste innerhalb des gleichen Zeitraumes erreichen, bietet ebenfalls grosse Schwankungen dar. In Versuchsreihen mit einem hohen Prozentgehalt von Erfolgen erreichen viele Geschwülste im Verlauf von 10 Tagen ein Gewicht von 1 g, während in Versuchsreihen mit einem niedrigeren Prozentgehalt von Erfolgen Geschwülste von 0,5 g in dem gleichen Zeitraum nur selten erscheinen. Dieses mag seinen Grund darin haben, dass in den Versuchsreihen mit hohem Prozentgehalt eine grössere Anzahl von Zellen das Wachstum fortsetzen, und braucht daher nicht eine schnellere Wucherungsgeschwindigkeit der einzelnen Zellen zum Ausdruck zu bringen. Wir haben deswegen davon abgesehen, das Gewicht des in einem gegebenen Zeitraum entstandenen Gewebes als ein Mass der Wucherungsfähigkeit der einzelnen Zellen zu verschiedenen Zeiten zu verwenden.

wicht der verschiedenen Geschwülste in einem Versuch müssen dabei notwendigerweise vernachlässigt werden. Es ist klar, dass ein sporadischer Tumor erhalten werden kann, bei welchen alle Transplantationen Geschwülste geben können. Es könnte auch im Verlauf der fortgesetzten Auswahl des Gewebes zur Transplantation bei der Jensenschen Geschwulst eine Zeit kommen, wenn alle Uebertragungen erfolgreich verlaufen. In diesem Falle würde die Bestimmung der Wachstumsenergie durch den Prozentgehalt sich entwickelnder Geschwülste irgend welche Schwankungen nicht mehr zum Ausdruck bringen.[1]) Trotzdem würden die Schwankungen, die hier in dem Prozentgehalt erfolgreicher Uebertragungen ihren Ausdruck finden, ihre Bedeutung beibehalten und würden weiter fortbestehen, aber eine neue Bestimmungsmethode wäre nötig, um ihr Vorhandensein demonstrieren zu können.

Wir haben das Wachstum der Geschwulst in zahlreichen parallelen Versuchsreihen zu verschiedenen Zeiten studiert. Um die Resultate vergleichen zu können, haben wir den Prozentgehalt erfolgreicher Uebertragungen bei der ferneren Ueberimpfung aller transplantierten Geschwülste berechnet. Die wiederholte Aufteilung der transplantierten Tumoren hat die weitere Fortpflanzung vieler Stämme zur Folge, welche im Verlauf der Zeit immer zahlreicher werden und von irgend einem als Ausgangspunkt gewählten Punkt sich wie die Zweige eines Baumes ausbreiten. Auf Grund dieser Beziehungen haben wir einen Stammbaum aller transplantierten Geschwülste konstruiert, in welchem auch der Zeitraum zwischen den aufeinander folgenden Transplantationen berücksichtigt worden ist. Dies ist in der Weise geschehen, dass die Anzahl von Tagen, seitdem die experimentelle Fortpflanzung begonnen wurde, auf der Abszisse abgetragen wurde, auf welcher dann die Daten der verschiedenen Transplantationen bestimmt wurden, während die Wachstumsfähigkeit, gemessen durch den Prozentgehalt erfolgreicher Transplantationen, auf der Ordinate abgetragen wurde. Der durch diese beiden Variablen für jeden transplantierten Tumor bestimmte Punkt gibt die Wachstumsfähigkeit und das Datum der Uebertragung für die Geschwulst an. Wird der so für eine Geschwulst erhaltene Punkt durch eine Linie mit dem entsprechenden Punkt der Geschwulst verbunden, von welcher sie abstammt, und verfolgt man die so erhaltenen Verbindungen zurück, so können die absolute Fortpflanzungsdauer und die verschiedenen Stufen in der Abstammung einer Geschwulst mit einem Blick übersehen werden. Verbindet man in dieser Weise die für die einzelnen Geschwülste erhaltenen Punkte durch alle die verschiedenen Stämme hindurch, so konvergieren die Linien und kommen schliesslich alle in dem Punkt

1) Siehe später S. 26.

zusammen, der durch das Datum und den Prozentgehalt des Erfolges, welcher die erste Uebertragung der sporadischen Geschwulst begleitete, bestimmt ist. Die dieser Arbeit beigegebenen graphischen Darstellungen sind kleine Teile einer grösseren Karte, in welcher die Resultate aller unserer diesbezüglichen Experimente mit der Jensenschen Geschwulst in dieser Weise niedergelegt sind. Dieselbe erstreckt sich über einen Zeitraum von 2½ Jahren seit dem 29. November 1903, von welchem Tage an die Abszissen gerechnet sind.

Um die Experimente aufzeichnen zu können, erhält die Gruppe von Mäusen, auf welche eine bestimmte Geschwulst übertragen worden ist, eine Nummer, welche die Anzahl der verschiedenen Uebertragungen (Impfgenerationen oder Transplantationen) seit dem Beginn der experimentellen Fortpflanzung angibt. Um zwischen den verschiedenen Gruppen unterscheiden zu können, welche von Geschwülsten abstammen, die nach der gleichen Anzahl von Uebertragungen erhalten worden sind, wird ein Buchstabe des Alphabets zu der die Transplantation angebenden Nummer hinzugesetzt.

Ein Blick auf die folgende Karte (Fig. 1), welche einen Teil einer anderen Karte (Fig. 2) bildet, wird die Art und Weise, in welcher diese graphischen Darstellungen hergestellt worden sind, und ihre Bedeutung klar machen.

1. Am 739. Tage der experimentellen Fortpflanzung wurde eine Geschwulst der 45. Transplantation, Serie C, auf 52 Mäuse überpflanzt, welche die Bezeichnung „46 C" erhielten. 32 Mäuse starben nach der Transplantation. In den übrigen 20 Mäusen entwickelten sich 11 Geschwülste, d. h. 55 pCt. der Uebertragungen waren erfolgreich.

2. Am 751. Tage wurde eine zweite Geschwulst der 45. Transplantation, Serie C, auf 30 Mäuse übertragen. Das Experiment erhielt die Bezeichnung „46 F". Während der folgenden zehn Tage starb keine Maus. 14 Tumoren wurden erhalten, d. h. 47 pCt. der Uebertragungen waren erfolgreich.

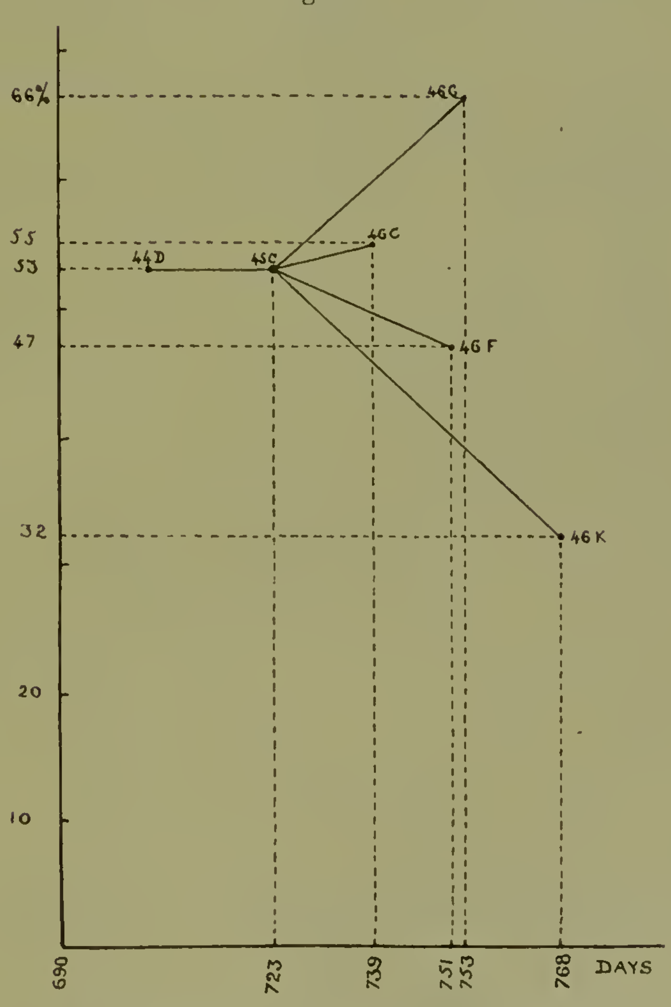
3. Am 753. Tage der Fortpflanzung wurde eine dritte Geschwulst der 45. Transplantation, Serie C, auf 40 Mäuse übertragen. Der Versuch erhielt die Bezeichnung „46 G". 8 Mäuse starben während der ersten zehn Tage und in den 32 überlebenden Tieren entwickelten sich 21 Geschwülste, d. h. 66 pCt. der Uebertragungen waren erfolgreich.

4. Am 768. Tage der Fortpflanzung wurde eine vierte Geschwulst der 45. Transplantation, Serie C, auf 20 Mäuse übertragen. Versuch „46 K". Eine Maus starb in den ersten zehn Tagen und 6 Geschwülste entwickelten sich in den übrigen 19 Mäusen, d. h. 32 pCt. der Uebertragungen waren erfolgreich.

Die aus diesen vier Versuchen sich ergebenden Daten bestimmen vier Punkte, welche auf der Karte durch die in der letzten Spalte eingetragenen Zahlen und Nummern angegeben sind.

	Tag der Fortpflanzung, Abszisse	Erfolge in Prozent, Ordinate	Name des Versuchs
1.	739	55 pCt.	46 C
2.	751	47 „	46 F
3.	753	66 „	46 G
4.	768	32 „	46 H

Figur 1.



Erklärungskarte der Tafelzusammensetzung.

Die für die obigen Versuche (1, 2, 3, 4) verwendeten Geschwülste hatten sich aus vier Bruchstücken einer Elterngeschwulst entwickelt, welche zusammen aus 51 anderen Bruchstücken am 723. Tage der Fortpflanzung auf 55 Mäuse übertragen worden waren. Dieser Versuch erthielt die Bezeichnung „45 C“. 23 Mäuse wurden in den ersten 10 Tagen nach der Transplantation zwecks mikroskopischer Untersuchung der Impfstelle getötet. Unter den überlebenden 32 Mäusen entwickelten sich 17 Geschwülste, d. h. 53 pCt. der Uebertragungen waren erfolgreich. Diese beiden Daten:

die Abszisse 723, welche das Datum der Transplantation angibt, und die Ordinate 53, welche den Erfolg der Transplantation in Prozenten anzeigt, bestimmen einen fünften Punkt, welcher auf der Karte mit „45 C“ bezeichnet worden ist. Die vorher erhaltenen vier Punkte stellen die Resultate von Uebertragungsversuchen mit vier von diesen 17 Geschwülsten dar, und, um diese Beziehung auszudrücken, sind sie mit dem Punkte „45 C“ durch eine gerade Linie verbunden.

In der gleichen Weise wurde für die Elterngeschwulst von „45 C“ ein Punkt bestimmt, welcher auf der Karte „44 D“ genannt ist. Die Transplantationen, welche „44 D“ vorangingen und die Versuche, welche auf „46 G“ folgten, wurden in der gleichen Weise graphisch ausgedrückt. Auf diese Weise wurden die grösseren Karten erhalten.

Die folgende gedrängte Zusammenfassung von Versuchen soll das Wesen der auf diese Weise ausgedrückten Resultate klar machen.

Eine Geschwulst der 39. Transplantation, welche auf 37 Tiere übertragen worden war, gab in drei der zwanzig die ersten 10 Tage überlebenden Tiere Geschwülste (15 pCt.). Transplantation 40, Serie 1, oder kurz „40 I“. Bei einer dieser Mäuse entwickelten sich zwei grössere Tumoren, welche nach 49 Tagen zusammen 7,5 g wogen. Das Tier wurde dann getötet und die Geschwulst auf 24 Mäuse übertragen. In vier der zwanzig, die ersten 10 Tage überlebenden Tiere entwickelten sich Geschwülste (20 pCt.) „41 P“. 14 Tage später wurde eine dieser Geschwülste, welche 1,3 g wog, auf 66 Mäuse übertragen; Geschwülste entwickelten sich in 7 der 31 überlebenden Tiere (23 pCt.): „42 L“. Von diesen 7 Geschwülsten wurde eine, welche nach 42 Tagen ein Gewicht von 4 g erreicht hatte, auf 45 Mäuse übertragen. Bei 13 der 43 überlebenden Tiere traten Geschwülste auf (30 pCt.): „43 L“. Nach 21 Tagen hatte eine dieser Geschwülste ein Gewicht von 3,3 g und wurde auf 27 Mäuse übertragen. Geschwülste entwickelten sich in 8 der 15 überlebenden Tiere (53 pCt.): „44 D“. Nach 22 Tagen wurde einer dieser Tumoren von 3,7 g Gewicht auf 55 Mäuse übertragen, von den 32 überlebenden Tieren wiesen 17 Geschwülste auf (53 pCt.): „45 C“. Nach 26 Tagen wurde eine Geschwulst von 1 g Gewicht auf 40 Mäuse transplantiert. In 21 der 32 überlebenden Tiere entwickelten sich Geschwülste (66 pCt.): „46 G“. Nach 15 Tagen wurde eine Geschwulst von 1,3 g Gewicht auf 40 Mäuse übertragen. 26 der 33 überlebenden Tiere wiesen Geschwülste auf (79 pCt.): „47 H“. Nach 14 Tagen wurde eine Geschwulst von 1,35 g Gewicht auf 30 Mäuse übertragen. Geschwülste entwickelten sich bei 21 der 25 überlebenden Tiere (84 pCt.) „48 E“. Bis hierhin steigt also der in Prozenten ausgedrückte Erfolg der Uebertragungen allmählich an und zwar steigt er durch neun aufeinanderfolgende Transplantationen hindurch von 15 pCt. auf 84 pCt. Bei der Uebertragung von 7 Geschwülsten von „48 E“ kann nun dieser hohe Prozentsatz nicht aufrecht erhalten werden. So wurde eine nach 9 Tagen 1,15 g wiegende Geschwulst auf 54 Mäuse übertragen. Geschwülste entwickelten sich bei 9 der 32 überlebenden Tiere (28 pCt.): „49 A“. Eine andere 11 Tage alte Geschwulst von 1,7 g Gewicht wurde auf 40 Mäuse übertragen. Geschwülste entwickelten sich bei

12 der 38 überlebenden Tiere (33 pCt.): „49 B“. Eine dritte Geschwulst, ebenfalls 11 Tage alt, von 1,4 g Gewicht wurde auf 31 Mäuse übertragen. Geschwülste entwickelten sich in 10 der 27 überlebenden Tiere (37 pCt.): „49 C“. Eine vierte 15 Tage alte Geschwulst von 1,7 g Gewicht wurde auf 40 Mäuse übertragen. Geschwülste entwickelten sich in 12 der 35 überlebenden Tiere (34 pCt.): „49 F“. Eine fünfte 26 Tage alte Geschwulst von 3,2 g Gewicht wurde als eine Emulsion in 6 Mäuse eingespritzt. Alle diese Tiere blieben am Leben. Geschwülste ent-



Figur 2.

Graphische Darstellung der Wachstumsstufen, durch welche aus einer bei der Transplantation (401) 15 pCt. Erfolg gebenden Geschwulst nach 8 aufeinanderfolgenden Transplantationen eine Geschwulst erhalten wurde, welche 84 pCt. Erfolg gab (48 E). Der Erfolg, welcher bei der Transplantation von einigen anderen bei jeder Stufe übertragenen Tumoren erhalten wurde, ist ebenfalls durch die Punkte am Ende der Linien angegeben, welche von dem „Hauptstamm“ der Fortpflanzung abzweigen.

wickelten sich jedoch nicht. Dieser Versuch ist auf der vorstehenden Karte (Fig. 2) nicht angegeben. Eine sechste 27 Tage alte Geschwulst von 3,6 g Gewicht wurde auf 41 Mäuse übertragen. Geschwülste entwickelten sich in 5 der 25 überlebenden Tiere (20 pCt.): „49 O“. Eine siebente Geschwulst hatte nach 62 Tagen ein Gewicht von 3 g und wurde auf 40 Mäuse übertragen. Geschwülste entwickelten sich bei 20 der 36 überlebenden Tiere (56 pCt.): „49 X“. Keine dieser Geschwülste zeigte die leichte Uebertragbarkeit der Elterngeschwulst, ob-

gleich die Transplantationen schnell wuchsen und in Zwischenräumen von 9 bis 62 Tagen nach der Transplantation der Elterngeschwulst gemacht wurden.

Diese Folge von Erscheinungen ist bei allen fortgepflanzten Stämmen stets aufgetreten und berechtigt daher zu der Annahme, dass wir es hier mit einer natürlichen Wachstumserscheinung zu tun haben.

Bei der Betrachtung der graphischen Darstellung dieser Versuchsreihe (Fig. 2) zeigt sich, dass die Linien, welche die das Datum der Transplantationen und die Wachstumsfähigkeit darstellenden Punkte verbinden, eine beständig von „40 J" (15 pCt.) durch neun aufeinander folgende Transplantationen bis auf „48 E" (84 pCt.) ansteigende Kurve bilden.

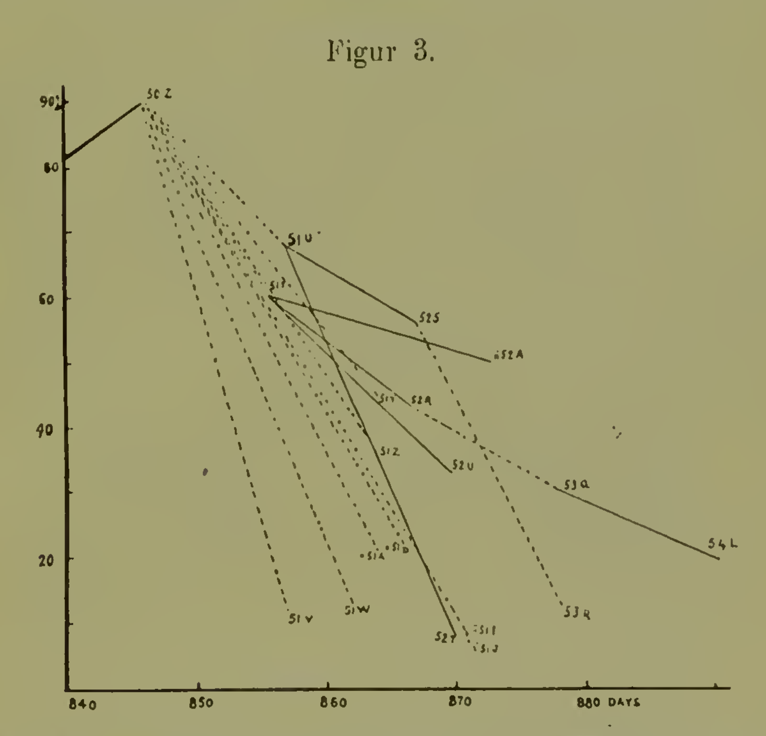
Wenn die Kurve ein Maximum erreicht hat, so fällt sie plötzlich. Dieser schnelle Fall bietet einen deutlichen Gegensatz zu dem vorangehenden langsamen Anstieg dar. Die sieben Geschwülste, welche sich von „48 E" ableiten, fallen nicht alle auf das gleiche Niveau. Der Grund der Abnahme in den Erfolgen der Transplantationen ist verschieden, aber die Richtung der Kurve ist für alle mit „48 E" vorgenommenen Versuche abwärts. Diese Erscheinungsfolge einer allmählichen Zunahme der Uebertragbarkeit mit darauf folgendem Abfall haben wir während der letzten 2½ bis 3 Jahre wiederholt beobachtet. Während in diesem besonderen Fall die Abnahme der Erfolge bei der Uebertragung von Geschwülsten von „48 E" sehr schnell ist und ein Minimum sofort erreicht wird, so könnten bei vielen anderen Stämmen verschiedene Stufen auf dem absteigenden Ast der Kurve erhalten werden. In solchen Fällen ist die Abnahme der Uebertragbarkeit zuerst geringer und bei folgenden Transplantationen tritt dann eine fernere Abnahme auf. Die beigegebene Karte (Fig. 3) illustriert dieses stufenweise Sinken der Uebertragbarkeit.

Die Figur stellt die Resultate dar, die bei der Uebertragung einer grossen Anzahl der bei einem Versuch „50 Z" erhaltenen Tumoren sich ergeben haben. In diesem Versuch war die Uebertragbarkeit 90 pCt. Die aus diesem Versuch hervorgehenden Uebertragungen „51 U" und „51 T" zeigen die geringste Abnahme im Vergleich zu „50 Z". Aus jedem dieser Versuche wurden verschiedene Tumoren transplantiert, und in jedem Fall dauerte die Abnahme der Uebertragbarkeit an, bis ein Niveau erreicht wurde, auf welches andere von „50 Z" sich ableitende Geschwülste beim ersten Versuch gefallen waren. Das ausführliche Protokoll dieses Versuches ist auf Seite 20 angegeben.

In der oben mitgeteilten Erläuterung der graphischen Darstellungen haben wir uns darauf beschränkt, die Folge von Erscheinungen bei den Geschwülsten zu besprechen, welche auf der den grössten Prozentsatz von Erfolgen angebenden Kurve liegen. Wir wenden uns nun zu den anderen

Versuchen, welche in den Figg. 1, 2, 3, 4 und 5 angegeben sind. Die Geschwülste, welche gleichzeitig mit dem die Stufen der ansteigenden Kurve bildenden Tumoren übertragen wurden, stellen anscheinend Seitenäste dieser Kurve dar. Einige dieser Aeste zeigen ebenfalls die Neigung aufwärts zu steigen und wiederholen das Verhalten des Hauptstammes, insofern als sie zu einem Maximum ansteigen, auf welches ein Abfall folgt. Die anderen bilden anscheinend absteigende Aeste, welche im voraus das endgiltige Schicksal der ansteigenden Kurve anzeigen. Werden die auf einem solchen absteigenden Ast liegenden Geschwülste weiter trans-

Figur 3.



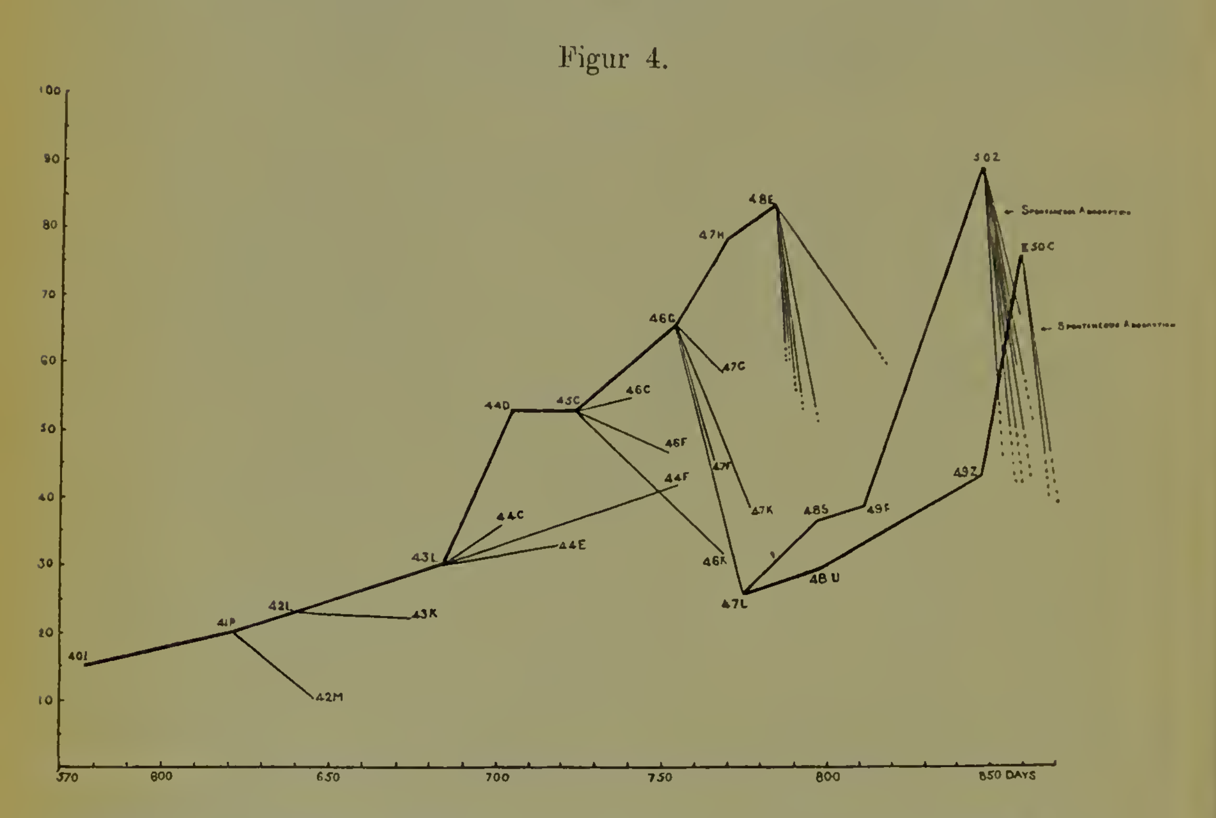
Graphische Darstellung der ferneren Fortpflanzung der Mehrzahl von Geschwülsten, welche in einem Versuch (50 Z) erhalten wurden, in welchem sich bei 90 pCt. der Tiere Geschwülste entwickelten. Die Abnahme der in Prozenten ausgedrückten Erfolge erreicht bei einigen Versuchen (51 Y, 51 W) ein Minimum bei der ersten Transplantation. Bei anderen Versuchen wird das Minimum nach zwei Transplantationen (51 U—52 T und 51 T—52 U) erreicht. Bei einer anderen Gruppe von Versuchen treten bis zum Minimum drei Stufen auf (51 U, 52 S, 53 R). Selbst vier Stufen wurden bei einer dieser Versuchsreihen beobachtet (51 D, 52 R, 53 Q, 54 L).

plantiert, so erfolgt ein fernerer Fall und völlig negative Resultate werden erhalten, oder der Erfolg der Uebertragungen nimmt allmählich zu, bis auch hier ein Maximum auftritt, dem dann wieder ein Fall folgt.

Die sorgfältigsten Bemühungen, den Prozentgehalt von Erfolgen auf einem hohen Niveau durch diese Versuchsanordnung zu erhalten, zeigen daher, dass die eine verminderte Uebertragbarkeit verursachenden Bedingungen zum Schluss auch die Abkömmlinge der Geschwülste beeinflussen, welche von ihnen vorher nicht berührt worden waren und in der graphischen

Darstellung einen ansteigenden Hauptstamm darzustellen schienen. Wir haben stets ein Ansteigen der Uebertragbarkeit zu einem Maximum erhalten, welches stets von einem Fall gefolgt wird, der seinerseits wiederum nicht andauert, falls weitere Uebertragungen möglich sind. Bis jetzt haben wir bei mehr als 800 Impfreihen mit dieser Geschwulst keine Ausnahme von dieser Regel erhalten. Das Ansteigen der Uebertragbarkeit zu einem Maximum mit folgendem Fall hat sich in gleichzeitigen

Figur 4.



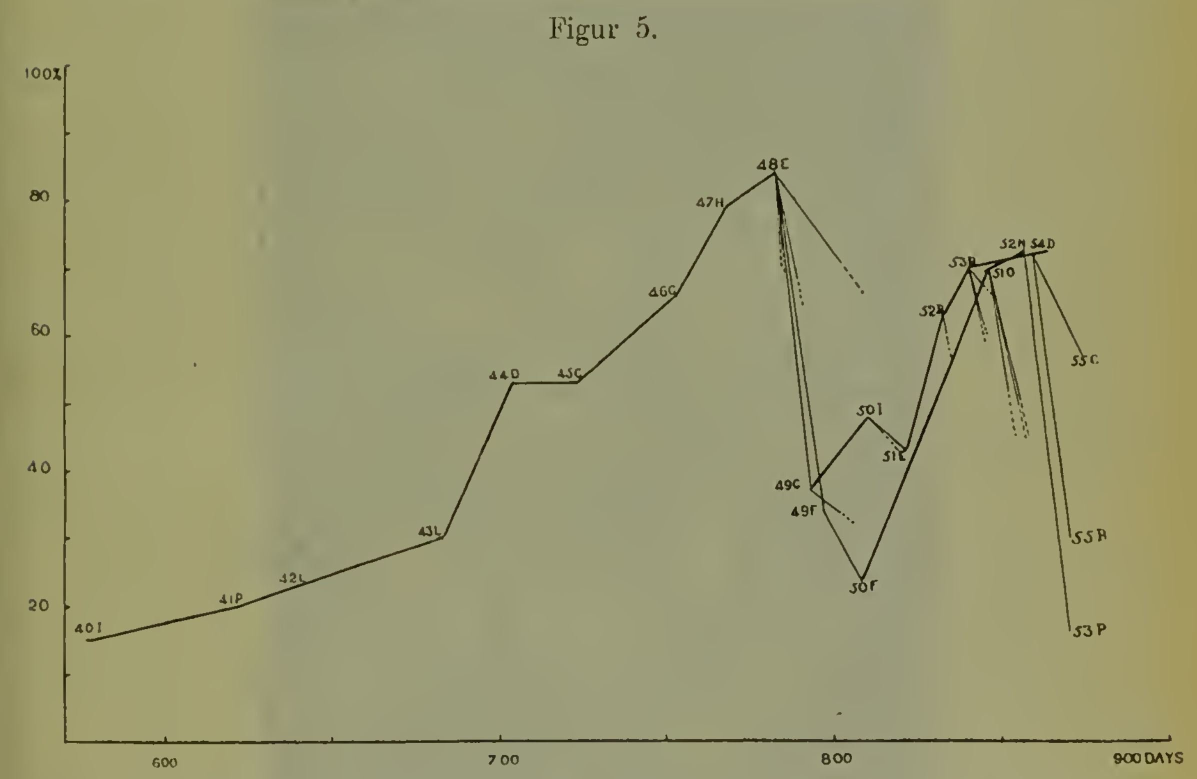
Graphische Aufzeichnung der Resultate, welche bei der ferneren Fortpflanzung von zwei Geschwülsten erhalten wurden. Dieselben waren bei einem Versuch entstanden, bei welchem 32 pCt. der Tiere Geschwülste entwickelten (47 L). Beide gaben zuerst einen zunehmenden Prozentgehalt von Erfolgen, bis wiederum ein Maximum (50 Z—II 50 C), auf welches ein Fall folgte, erhalten wurde. Die punktierten Linien sind nicht bis zu dem Punkt fortgeführt, an welchem sie endigen, sondern geben nur die abwärts gehende L-Richtung der Kurve an. Einzelheiten des Falles, welcher auf das Maximum 50 Z folgt, sind in der vorhergehenden Figur (Fig. 3) gegeben. Spontane Resorption bei 50 Z und II 50 C (siehe Seite 18 u. 20).

Versuchsreihen 50 mal wiederholt. Wird das Verhalten der Abkömmlinge von Geschwülsten, die in einer Gruppe von überimpften Tieren entstanden sind, verfolgt, so sieht man ein Maximum nach dem anderen entstehen und zwar sind dieselben unter sich durch kurze Zeiträume getrennt. Fasst man alle die Experimente zusammen, so wird der maximale Prozentsatz von Erfolgen beständig auf einem hohen Niveau, zwischen 70 und 90 pCt., erhalten. — Ein Stamm nach dem anderen er-

reicht sein Maximum, fällt und macht Raum für einen anderen Stamm, welcher vorher einen niedrigen Prozentsatz gezeigt hatte und dann seinerseits wieder bis zu einem Maximum ansteigt. Auf diese Weise wird durch aufeinander folgende Maxima, welche sich in parallelen Versuchsreihen entwickeln, eine hohe Uebertragbarkeit aufrecht erhalten.

Die vorstehende Figur zeigt deutlich die Art, in welcher sich aufeinander folgende Maxima entwickeln. Das spätere Verhalten zweier Geschwülste, welche auf den absteigenden Aesten des in Fig. 4 erscheinenden

Figur 5.



Graphische Darstellung der Fortpflanzung zweier Geschwülste (49 C, 49 F), welche in einem Versuch mit maximalem Prozentgehalt von Erfolgen (84 pCt., 48 E) erhalten wurden. Dieselben zeigen zuerst eine verminderte Uebertragbarkeit, auf welche nach einer in beiden Fällen verschiedenen Anzahl von Transplantationen (in dem einen Fall 6, im anderen 3 Uebertragungen), aber nach dem gleichen Zeitraum ein maximaler Erfolg folgte: dann wiederholte sich der Fall.

ansteigenden Hauptstammes liegen, wird durch vier aufeinander folgende Uebertragungen verfolgt, bis jeder Stamm seinerseits ein von einem Fall gefolgtes Maximum erreicht. Die gleiche Erscheinung wiederholt sich in den auf der vorstehenden Karte (Fig. 5) aufgezeichneten Versuchen, welche die Ergebnisse der Uebertragung zweier Stämme darstellt, die sich aus „48 E“ entwickelt haben. Sie geben zuerst einen geringen Prozentgehalt von Erfolgen und erreichen dann beide ein Maximum.

Werden die Resultate aller unserer Versuche in eine Karte zusammengefasst, so wird dieselbe sehr kompliziert. Die ordnungsmässige Folge von

zunehmender und abnehmender Uebertragbarkeit in den einzelnen Stämmen kann nur schwer verfolgt werden. Die Verwirrung ist jedoch nur scheinbar und zeigt, wie ungleichartig das Wachstum der Geschwülste im Vergleich zu einander geworden ist. Das Verhalten der in einer grossen Anzahl von Tieren fortgepflanzten Komponenten der Jensenschen Geschwulst ist eine Wiedergabe der Vorgänge,

Figur 6.



Tumor von 47 L (s. Fig. 4). Tumor fast vollständig nekrotisch, nur dünne Schicht gesunden Gewebes (a) auf der Oberfläche, zunächst den Muskeln. (b, b) Grosse Cyste mit blutgefärbtem Serum gefüllt. Gewicht des Tumors etwa 5 g. 86 Tage nach der Ueberimpfung.

welche in den verschiedenen Teilen eines einzelnen Tumors, den man während eines längeren Zeitraumes in einem Tier wachsen lässt, sich abspielen (vergl. Fig. 6). Die Verschiedenheiten in der Uebertragbarkeit der nach jeder erfolgreichen Uebertragung entstehenden Tumoren zeigen an, dass sich eine Ungleichartigkeit in dem Verhalten der Komponenten bzw. ihrer Abkömmlinge entwickelt. Nur wenn nach einer Anzahl von Passagen eine Geschwulst erhalten wird,

welche eine maximale Uebertragbarkeit besitzt, zeigt der niedrige Prozentgehalt erfolgreicher Uebertragungen eine annähernde Gleichartigkeit an. Nach einer gewissen Zeit besitzen die Zellen irgend eines einzelnen Tumors nicht mehr die gleiche Wachstumsfähigkeit. Ebenso wie eine zusammengesetzte Karte sämtlicher fortgepflanzten Stämme ihr ganz verschiedenes Verhalten an irgend einem Datum aufzeigt, so gehen in einer einzelnen Geschwulst in einem Teile lebhafte Wachstumsvorgänge vor sich, während in anderen Teilen das Wachstum nur langsam ist oder völlig aufhört (Fig. 6). Diese Ungleichartigkeit kann man auch für sporadische Geschwülste postulieren. Das anscheinend beständige Wachstum sporadischer Geschwülste beruht wahrscheinlich darauf, dass in den verschiedenen Teilen gleichzeitig zahlreiche Wachstumszentren vorhanden sind. Dieselben verdecken die Wirkung gleichzeitiger Degenerationsvorgänge und erklären die grössere Seltenheit spontaner Resorption in sporadischen im Vergleich zu transplantierten Geschwülsten. Die Tatsache, dass bei den experimentellen Geschwülsten ein Wachstumsstillstand, welcher von einer spontanen Resorption gefolgt sein kann, häufiger auftritt, beruht auf der grösseren Gleichartigkeit der Zellen in je einer Geschwulst, welche eine Folge der beschränkten Anzahl von bei jeder Impfung übertragenen Wachstumszentren ist.

Die vollständige spontane Resorption einer grossen transplantierten Geschwulst ist relativ selten; ihr geht ein Wachstumsstillstand voran. Die Geschwulst behält anscheinend während eines Zeitraumes von 1—2 Wochen die gleiche Grösse bei. Sie nimmt dann langsam an Umfang ab. Wird sie während dieses Stadiums histologisch untersucht, so findet man das Parenchym in kleine Zellenmassen aufgeteilt, welche von einem Gürtel grosser Phagozyten umgeben sind, während ausserhalb derselben eine enorme Ueberwucherung von Bindegewebe zu bemerken ist. In umschriebenen Teilen grosser Geschwülste haben wir oft Vorgänge beobachtet, welche mit den soeben beschriebenen Erscheinungen vollkommen identisch sind. Ebenso lassen sich die Vorgänge, die wir in Gemeinschaft mit Dr. W. Cramer[1]) bei der Resorption von Geschwülsten unter dem Einfluss von Radium usw. beschrieben und abgebildet haben, von den bei der spontanen Resorption beobachteten Erscheinungen nicht unterscheiden. In grossen Geschwülsten (Fig. 6), in welchen Wachstumserscheinungen, Wachstumsstillstand und die Neigung zur Resorption neben einander auftreten, zeigen sich oft grosse Cysten, welche mit schwach blutgefärbtem Serum gefüllt sind. Dieses Serum

1) Second Scientific Report of the Imperial Cancer Research Fund. 1905. p. 59.

ist für Immunisierungsversuche gut geeignet. In unseren Versuchen lässt sich eine sehr nahe Beziehung zwischen der spontanen Resorption und einer bestimmten Phase in den Schwankungen der Uebertragbarkeit auffinden. Obgleich die spontane Resorption jeder Zeit eintreten kann, so wurde sie doch am häufigsten nach Uebertragungen beobachtet, welche einen hohen Prozentsatz von Erfolgen gegeben hatten. Sie fällt mit dem Zeitpunkte zusammen, wenn rasch wachsende Geschwülste eine grosse Abnahme in der Uebertragbarkeit zeigen.

Diese Verbindung mit einer bestimmten Phase in den Schwankungen ist bereits in Fig. 4 für 2 Stämme angegeben. Diese Tatsachen sind ein fernerer Beweis dafür, dass die verminderte Uebertragbarkeit tatsächlich auf einer Veränderung in den Parenchymzellen beruht. Die mangelnde Fähigkeit der Zellen, sich in neuen Tieren festzusetzen, fällt zusammen mit dem spontanen Wachstumsstillstand in Tieren, in welchen das Wachstum der Geschwulst sich bereits entwickelt hatte. Der folgende Versuch illustriert diesen Zusammenhang auf das deutlichste.

Transplantation 50. Serie II. C.[1])

Ueberpflanzte Geschwulst: Junge männliche Maus der Transplantation 49, Serie Z, schokoladenfarbiges und weisses Fell. Geschwulst erreichte ein Gewicht von 0,65 g in 12 Tagen, sehr weich, keine Nekrose, wurde übertragen auf:

1.	7	Mäuse,	5	Tage alt
2.	6	„	4	„ „
3.	10	„	10	„ „

Innerhalb 10 Tagen starben die 10 Mäuse von Versuch 3.

In den überlebenden 13 Mäusen blieben nach 10 Tagen 10 Geschwülste sichtbar, welche rasch wuchsen (77 pCt.) Die spätere Geschichte von 5 dieser Tumoren ist in der nebenstehenden Tabelle angegeben.

Die Geschwülste in den anderen 5 Mäusen, welche zuerst schnell wuchsen, hörten 2 Wochen nach der Ueberimpfung auf zu wachsen; ihre Grösse blieb ein paar Tage lang unverändert, nahm dann schnell ab und 21 Tage nach der Ueberimpfung waren die Geschwülste völlig verschwunden. Auf diese 5 Tiere und die 3 Tiere, bei welchen keine Geschwülste sich entwickelt hatten, wurde dann eine andere Geschwulst transplantiert.

Die bei diesem Versuche erhaltenen Geschwülste bilden eine abgestufte Reihe. Bei dem ersten Tumor (1), welcher nach 10tägigem Wachstum transplantiert wurde, waren die Resultate völlig negativ, insofern

---

1) Wenn die Reihen in einer Transplantation bei dem Buchstaben Z angekommen sind, so fangen wir wieder bei A an und setzen die Nummer II voran.

Nummer der Maus	Tag des Wachstums	Gewicht der Maus ohne Geschwulst	Gewicht der Geschwulst	Makroskopisches Aussehen	Ergebnis der Transplantation	Bemerkungen über mikroskopische Untersuchung
1.	10.	5 g	0,3 g.	Keine Nekrose.	51, II, H, keine Geschwülste in 10 Mäusen.	Früh. Stadium spontan. Resorption.
2.	16.	—	Hatte a. Grösse abgenommen.	—	Nicht übertragen, ganz fixiert.	Spontane Resorption vor sich gehend.
3.	16.	6,22 g	0,28 g; hatte a. Grösse abgenommen.	2 Geschwülste, beide nekrotisch. Vordere Geschw. hart und gelb, wie bei spontaner Resorption.	51, II, K, Geschwülste in 9 Mäusen (11 pCt.).	dgl.
4.	29.	7,02 g	4,12 g.	Zerstreute, fast vollständige Nekrose, dünne Schicht gesunder Tumorzell. unmittelbar unter der Haut.	51, II, M, zehn Geschwülste in 16 Mäusen (63 pCt.).	—
5.	31.	5,95 g	3,15 g.	Völlige Nekrose; dünne Schicht gesunder Tumorzell. auf der unteren Oberfläche.	51, II, N, zwölf Geschwülste in 19 Mäusen (63 pCt.).	—

als sich Geschwülste nicht entwickelten. Ein anderer Tumor wurde nach 16tägigem Wachstum im ganzen fixiert und zeigte das histologische Bild[1]) einer spontanen Resorption, während eine dritte Geschwulst (3), die am gleichen Tage transplantiert wurde und das gleiche histologische Aussehen hatte, 11 pCt. Erfolge gab.

Fünf grosse Geschwülste (6—10), die in keinerlei Weise behandelt wurden, verschwanden spontan. Zwei Geschwülste (4 und 5) fuhren fort zu wachsen und erreichten beide ein Gewicht, welches halb so gross war, wie das Gewicht des Tieres, in welchem sie wuchsen. Sie waren fast völlig nekrotisch; wurden jedoch die gesunden Teile transplantiert, so wurden in beiden Fällen 63 pCt. von Geschwülsten erhalten. Beide hatten sich anscheinend von der negativen Phase erholt, welche zur spontanen Resorption, zu negativen Uebertragungsversuchen oder zu einem geringen Prozentgehalt von Tumoren geführt hatte. Dieser eine Versuch vereinigt in sich alle die Erscheinungen, welche sich in der Regel nur durch ein

1) S. Second Sci. Rep. Imp. Canc. Res. Fund.

Studium aufeinander folgender Versuchsreihen offenbaren. Das Protokoll dieses Versuches sollte mit dem auf Seite 437 gegebenen Protokoll des Versuches „50 Z" verglichen werden. Die enge genealogische Beziehung dieser beiden Versuche, welche sich gegenseitig in so überzeugender Weise bestätigen, ist aus der Karte Fig. 4, S. 430 zu ersehen. Werden beide zurückverfolgt, so sieht man, wie sie beide aus einer Geschwulst der Serie 47 L. (vergl. auch Fig. 6) entstehen, welche ein absteigender Ast des früher beschriebenen ansteigenden Stammes ist.

Ueberblicken wir noch einmal die Beobachtungen, welche in den vorstehenden Seiten niedergelegt sind, so ergibt sich daraus, dass die Wucherung der Zellen nur scheinbar kontinuierlich ist. Sie besteht in Wirklichkeit aus einer Reihenfolge von Phasen, in welcher sich eine vermehrte und verminderte Wachstumsenergie abwechseln.

In dem Vorstehenden haben wir uns ausschliesslich mit Bestimmungen der Wucherungsfähigkeit während längerer Zeiträume befasst, ohne die ausgedehnte Zellentartung, welche Hand in Hand mit der Zellwucherung geht (siehe Fig. 6 und die beiden folgenden Protokolle und Tabelle von Versuchen auf Seite 19), zu berücksichtigen. Das Wachstum ist stets von einer ausgedehnten Degeneration der Geschwulstzellen begleitet. Sämtliche transplantierten Geschwülste sind einer systematischen histologischen Untersuchung unterzogen worden, welche gezeigt hat, dass. gerade so wie alle Zellen nicht in gleicher Weise befähigt sind das Wachstum fortzuführen, so auch alle Zellen je einer Geschwulst nicht in ihren histologischen Eigenschaften übereinstimmen. Die histologische Veränderung, welche am leichtesten zu beobachten ist, besteht in der schnellen und vollständigen Degeneration, welche die zentralen Teile der Alveolen der Geschwulst ergreift.

Transplantation 50, Serie Z.

Junges, braunes Weibchen der Transplantation 49, Serie F. Gewicht der Geschwulst 5,65 g. Gewicht der Maus ohne Geschwulst 9,3 g. Zwei Geschwülste in der mittleren Linie des Rückens. Die vordere fast völlig nekrotisch mit einer dünnen Schicht gesunden Gewebes auf der Oberfläche, zunächst den Muskeln. Die hintere Geschwulst fast völlig nekrotisch mit einer dünnen Schicht gesunden Gewebes unter der Haut. Die Haut zeigte leichte, frühe Ulzeration, die hintere Geschwulst war durch die Bauchmuskeln durchgewachsen und drückte auf die Niere, welche von ihr verschoben worden war.

Uebertragungen auf 40 junge Mäuse, von denen zwei innerhalb der ersten zehn Tage starben. Unter den überlebenden entwickelten sich 32 Geschwülste wie folgt:

No. der Maus	Tag des Wachstums	Gewicht der Maus Gramm	Gewicht der Geschwulst Gramm	Makroskopisches Aussehen	Resultat der Transplantation
1	11.	10,7	1,45	Keine Nekrose	60 pCt., 51 T
2	12.	10,3	1,3	Frühe, zerstreute Nekrose	68 „ 51 U
3	12.	9,7	0,85	dgl.	12 „ 51 V
4	14.	10	Zu klein, um zu wiegen	—	—
5	17.	14,8	1,82	Zerstreute, ausgesprochene Nekrose	13 „ 51 W
6	18.	9.8	1,1	Zentrale Nekrose	—
7	19.	8,9	0,2	Keine Nekrose	—
8	19.	17,5	1,34	Frühe, zerstreute Nekrose	45 „ 51 Y
9	19.	8,45	1,4	dgl.	35 „ 51 Z
10	19.	7,66	1,84	dgl.	21 „ 51 II A
11	20.	11,9	0,9	Völlige Nekrose	—
12	20.	13,2	0,3	Zentrale Nekrose	—
13	20.	9,1	2,4	Fast völlige Nekrose, daher schwer zu transplantieren	53 „ 51 II B
14	20.	9,05	0,95	Deutliche Nekrose	—
15	20.	19,65	1,05	Ausgesprochene, zerstreute Nekrose	22 „ 51 II B
16	21.	10,7	1,1	Völlige Nekrose, ulzerierend	—
17	21.	9,9	0,7	Zerstreute Nekrose	—
18	21.	15,05	0,55	Fast völlige Nekrose	—
19	21.	8,2	0,9	Frühe, sehr leichte Nekrose	28 „ 51 II F
20	21.	11,35	1,15	Frühe, leichte Nekrose	25 „ 51 II G
21	23.	10,3	1,3	Ausgesproch. Nekrose	—
22	25.	10,1	0,5	Zerstreute Nekrose	—
23	25.	9,0	1,0	dgl.	7 „ 51 II J
24	25.	12,8	0,6	Frühe, sehr leichte Nekrose	8 „ 51 II J

25—32, neun andere Geschwülste, hörten nach drei Wochen auf zu wachsen und wurden schliesslich völlig resorbiert. Die Tiere wurden dann wieder geimpft.

Transplantation 51, Serie T.

Transplantierte Geschwulst. Junges, weisses Weibchen der Transplantation 50, Serie Z. Gewicht der Geschwulst 1,45 g. Gewicht der Maus ohne Geschwulst 10,7 g. Die Geschwulst lag zwischen den Schulterblättern, war sehr weich, sehr gefässreich, keine Blutungen, keine Nekrose.

Transplantiert auf 40 junge Mäuse, von denen 10 in den ersten zehn Tagen starben, unter den überlebenden entwickelten sich 18 Geschwülste wie folgt:

Nummer der Maus	Tag des Wachstums	Gewicht der Maus Gramm	Gewicht der Geschwulst Gramm	Makroskopisches Aussehen
1	10.	11,8	0,3	Keine Nekrose
2	11.	14,35	0,9	dgl.
3	14.	12,75	0,8	Geringe, zerstreute Nekrose
4	14.	8,3	1,1	Sehr geringe Nekrose
5	15.	9,2	1,3	Zerstreute Nekrose
6	16.	6,95	1,16	Keine Nekrose
7	17.	14,6	0,65	Zentrale Nekrose
8	17.	12,2	0,2	Geringe, zerstreute Nekrose
9	17.	11,85	2,15	Zerstreute Nekrose
10	17.	16,7	1,0	Keine Nekrose
11	17.	14,8	0.7	Zerstreute Nekrose
12	17.	13,6	2,25	dgl.
13	17.	13,7	0,8	Geringe zentrale Nekrose
14	17.	14,2	1,85	Zerstreute Nekrose
15	17.	8,4	0,9	Ausgesprochene Nekrose
16	17.	8,45	Zu klein zum wiegen	—
17	17.	15,4	do.	—
18	17.	13,6	do.	—

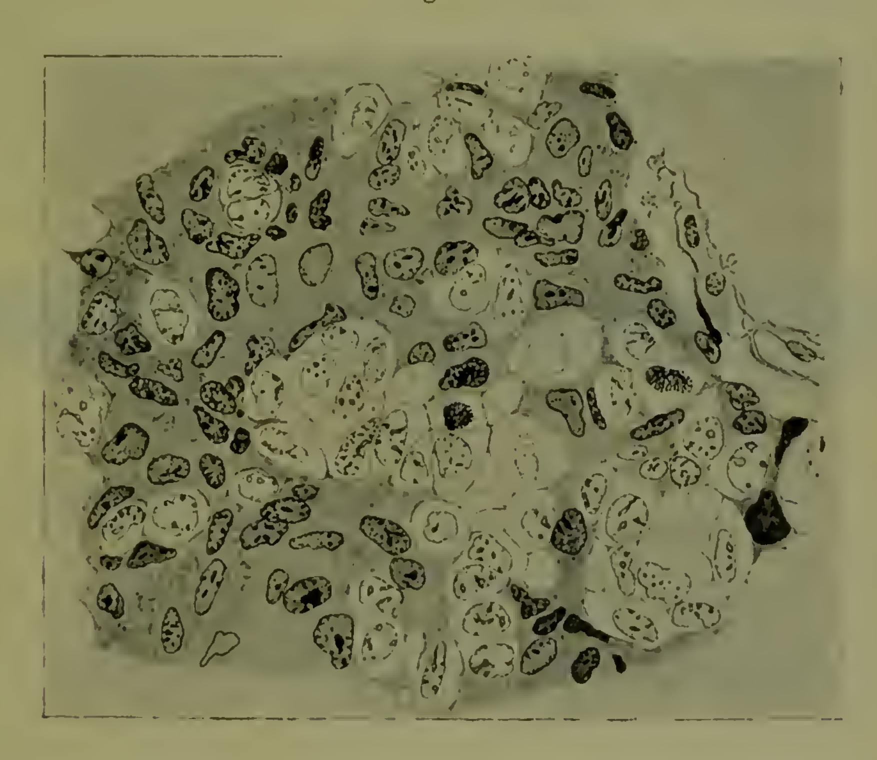
Es ist klar, dass Zellen, welche einer vollständigen Degeneration anheimgefallen sind, nicht mehr im stande sind, neue Geschwülste zu erzeugen; sie werden vielmehr in den ersten Tagen nach der Uebertragung schnell von Phagozyten aufgenommen. Man könnte daher annehmen, dass das Wachstum von Zellen, welche niemals eine Neigung zur Degeneration zeigen, weiter geführt wird. Jedoch haben auch Geschwülste, welche zentrale Nekrose nicht aufweisen, keinen gleichmässigen histologischen Bau. Fig. 6 gibt die histologische Erscheinung (nach Fixierung in Flemmingscher Lösung) wieder, welche diesen Geschwülsten in den dem unbewaffneten Auge gesund erscheinenden Teilen eigen sind. Dunkle und helle Abschnitte sind sichtbar; die Zellen der dunkel gefärbten Teile, welche gewöhnlich an das Bindegewebe anstossen, zeigen progressive Degenerationsvorgänge und die Zellen, welche diesen Zustand in ausgesprochenem Masse aufweisen, degenerieren unmittelbar nach der Transplantation, während das Wachstum hauptsächlich durch die hellen Zellen weiter geführt wird.

Es ist bemerkenswert, dass solche degenerierenden Zellen einen grossen Teil von Geschwülsten ausmachen, welche frühe Stadien der spontanen Resorption aufweisen.

Die Folgen der Elimination der degenerierenden Zellen bei jeder Uebertragung lassen sich für die Serie 40J bis 48E schematisch veranschaulichen und zwar der Art, dass man aus dem Prozentgehalt von Erfolgen eine

graphische Darstellung von übertragenen Geschwulstfragmenten in den Verhältnissen konstruiert, in welchen sie sich zu Geschwülsten entwickeln oder resorbiert werden. Der Prozentgehalt von Erfolgen in einer Impfgruppe ist ein Kennzeichen der Konstitution der Geschwulst, welche für diese Gruppe verwendet worden ist („Elterngeschwulst"). Stellt man durch eine Reihe grosser, weisser Quadrate die Versuchsreihen dar, welche ein Maximum bei 48 E geben, so kann man die Konstitution der Elterngeschwulst, insofern sie durch den Prozentgehalt von zu Tumoren entwickelten Bruch-

Figur 7.



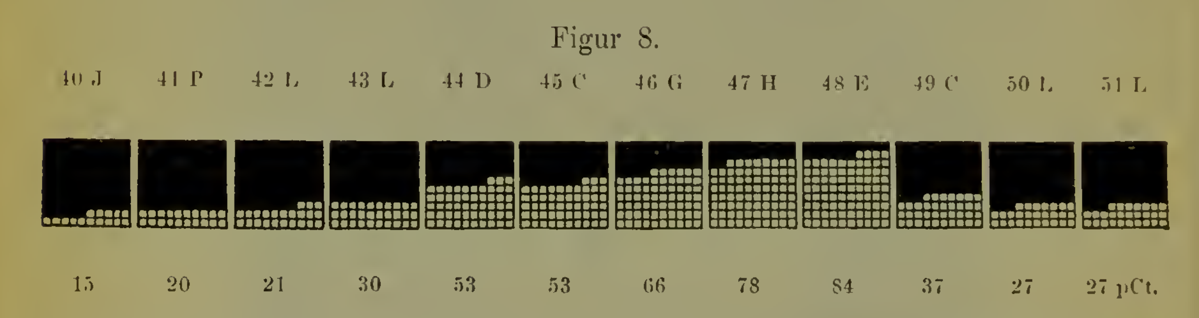
Histologische Unterschiede zwischen den Zellen einer Geschwulst, welche für das unbewaffnete Auge ein gesundes und homogenes Aussehen hat. Inseln heller Zellen, deren Kern und Protoplasma geringe Affinität für Farbstoffe hat, sind von Zellen umgeben, deren Kern und Protoplasma sich intensiv färben. Die letzteren sind zahlreicher an der Oberfläche der Geschwulst-Alveolen. Dieser Gegensatz in den Zellen wird häufig in Geschwülsten angetroffen, welche einer spontanen Resorption unterliegen.

stücken zutage tritt, graphisch veranschaulichen. Jedes grosse Quadrat wird in 100 kleine Quadrate geteilt, von welchen jedes ein transplantiertes Geschwulstfragment darstellt. Diejenigen Bruchstücke, welche sich nicht zu Geschwülsten entwickelten, werden durch schwarze Quadrate dargestellt. In der beigegebenen Figur (Fig. 8) gibt jedes grosse Quadrat den Prozentgehalt von Erfolgen an, welcher die Uebertragung einer Geschwulst, die von einem einzelnen kleinen Quadrat in dem vorhergehenden grossen Quadrat entstanden war, begleitete. Wir können uns vorstellen, dass die

schwarzen kleinen Quadrate diejenigen transplantierten Gewebsbruchstücke darstellen, welche, obgleich gesund zur Zeit der Uebertragung, bereits auf dem Wege zur Degeneration sind und tatsächlich unmittelbar nach der Uebertragung entarten. Die beständige Verminderung, welche dieser schwarze Teil in aufeinander folgenden Uebertragungen erleidet, würde dann nur die Elimination degenerierender Geschwulstzellen durch die bei jeder Uebertragung vorgenommene Auswahl und die weitere in den ersten Tagen nach der Uebertragung erfolgende Ausschaltung durch Nekrose ausdrücken. So werden schliesslich Geschwülste erhalten, welche von der ursprünglichen Beimischung solcher dem Untergang geweihten Zellen frei sind.

Sie bestehen ausschliesslich aus der Nachkommenschaft jener gesunden Zellen der ersten Geschwulst der Versuchsreihe, welche dazu geeignet

Figur 8.



Die Figur erläutert die Art und Weise, in welcher die Ausschaltung degenerierender Zellen durch wiederholte Transplantation zu einer fortschreitenden Erhöhung in dem Prozentgehalt von Erfolgen in einem Stamm führen kann. Jedes grosse Quadrat stellt die Konstitution der Elterngeschwulst einer Impfgruppe dar, deren Name über dem Quadrat erscheint. Die Konstitution wird ausgedrückt durch den Prozentgehalt von Erfolgen, welche unter dem Quadrat erscheint. Die Anzahl kleiner weisser Quadrate, welche dem Prozentgehalt entspricht, gibt die Anzahl von Fragmenten an, welche sich zu Geschwülsten entwickelt haben.

waren, das Wachstum fortzuführen. Aber selbst diese Zellen treten schliesslich in eine Degenerationsphase ein, wie man aus dem plötzlichen Wiedererscheinen einer grossen schwarzen Fläche in der Fig. 8 (bei 49 C), nachdem die weisse Fläche ihr Maximum erreicht hat, ersehen kann. Die zunehmende Neigung zur Degeneration erstreckt sich über einen beträchtlichen Zeitraum, wie sich aus der weiteren Verminderung der weissen Fläche in der Figur bei 50 L und 51 L ergibt. Die Neigung zu Veränderungen degenerativer Natur ist also in den Verlauf der fortgesetzten Wucherung der Parenchymzellen eingeschaltet.

Unsere Methode der Fortpflanzung und der Darstellung der dabei erhaltenen Resultate ermöglicht es uns, das Wachstum kleiner Zellgruppen zu analysieren. Soviel wir aus den Beschreibungen der von anderen Forschern veröffentlichten Versuche ersehen können, haben diese entweder einzelne Ge-

schwülste oder mehrere Geschwülste zu einer Emulsion gemacht und Teile der Emulsion injiziert. Durch diese Methode wird eine Mischung der Stämme bei jeder Uebertragung herbeigeführt. Sie haben daher ihre Resultate als Durchschnittsprozentgehalt sämtlicher Ueberimpfungen, welche nach der gleichen Anzahl von Transplantationen vorgenommen wurden, angegeben und haben nicht versucht, die Eigenschaften des Wachstums in ihren Einzelheiten zu analysieren. Andere Beobachter geben daher keine Einzelheiten über das Verhalten einzelner Stämme und wir sind nicht imstande, ihre Resultate mit den unseren zu vergleichen. Die Zunahme in dem Prozentgehalt von Erfolgen in unseren späteren Transplantationen gegenüber den früheren von Jensen selbst erhaltenen Resultaten, darf nicht ohne Einschränkungen mit einer dauernden Veränderung in dem Charakter der Zellen identifiziert und als das Ergebnis einer Anzahl von Passagen von Tier zu Tier erklärt werden. Der höchste von Jensen beobachtete Prozentgehalt ist für einzelne Versuche als 66 pCt. gegeben. Bei der 62. Transplantation haben durchschnittlich 66 pCt. auf 37 Impfreihen erhalten.

Wir haben im März 1904[1]) angegeben, dass wir bei der dritten Uebertragung auf englische Mäuse einen Erfolg von 90 pCt. erhalten haben. Seitdem haben wir zu wiederholten Malen von 80—100 pCt. Erfolge in den einzelnen Stämmen erzielt. Die Veränderungen in dem Prozentgehalt von Erfolgen scheinen ganz unregelmässig zu sein, wenn dieselben in Tabellen gegeben werden, welche entweder den Durchschnittsprozentgehalt in aufeinander folgenden Reihen von Uebertragungen oder die Ergebnisse einzelner Experimente bei jeder Uebertragung angeben. Die Verwirrung, welche sich hier darbot, veranlasste uns, den Prozentgehalt von Erfolgen genauer in den einzelnen Stämmen zu verfolgen. Das Ergebnis war, dass die Unregelmässigkeiten sich in die geordnete Reihenfolge von Erscheinungen auflösten, die wir oben beschrieben haben.

Die von uns angegebenen Versuche und die dazu gehörigen graphischen Darstellungen haben es uns ermöglicht, das Verhalten einzelner Stämme in der geraden Linie ihrer Abstammung zu verfolgen. Die Phase des Wachstums, welche durch einen maximalen Erfolg bei der Uebertragung zum Ausdruck kommt, ist in den verschiedenen Stämmen identisch, falls die Schwankungen überhaupt eine Bedeutung haben. In der gleichen Weise stellen minimale Erfolge die entgegengesetzte Wachstumsphase dar.

In der beigegebenen graphischen Darstellung (Fig. 8) wird ein Minimum erreicht:

---

1) First Scientific Report. Canc. Research Fund. London 1904. p. 14.

Nach einer Uebertragung in Versuchen 51 V, 51 W, 51 II A, 51 II I, und 51 II J.

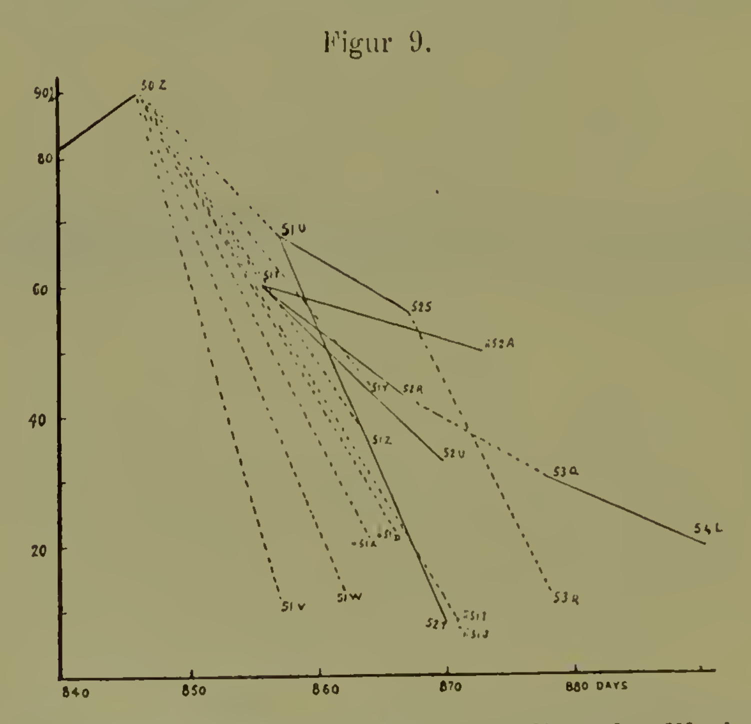
Nach zwei Uebertragungen in Versuchen 52 T und 52 U.

Nach drei Uebertragungen in Versuchen 53 R.

Nach vier Uebertragungen in Versuchen 54 L.

Obwohl die Anzahl aufeinander folgender Transplantationen eine geeignete Bezeichnung für die Versuche gibt, so zeigt sie doch nicht einander entsprechende Stadien in allen Versuchen an. Die Angabe der Anzahl und der Schnelligkeit von Uebertragungen, welche mit einer Geschwulst vorgenommen sind, gibt keinen Hinweis darauf, wie das fernere Verhalten bei der Uebertragung sein wird. Dieses letztere wird hauptsächlich, wenn

Figur 9.

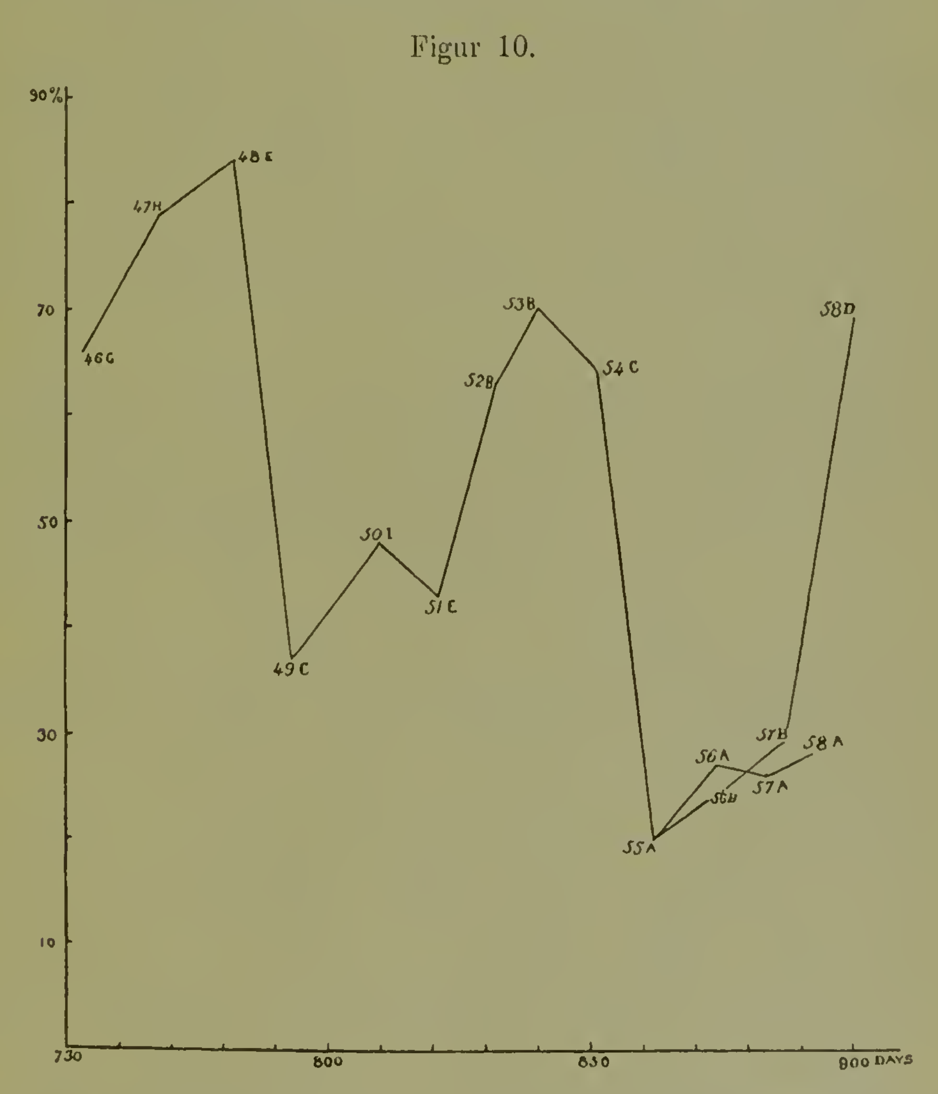


Die graphische Darstellung zeigt, dass dasselbe Stadium der Wucherungsfähigkeit nicht immer nach der gleichen Anzahl von Transplantationen erreicht wird. (Wiederholung von Figur 3.)

nicht völlig, durch das vorhergehende Verhalten des Stammes bestimmt, wie es in den Kurven ausgedrückt ist, wenn wir auch noch nicht imstande gewesen sind, die unmittelbaren Ergebnisse irgend einer Uebertragung mit Sicherheit voraus sagen zu können. Bei jeder Uebertragung werden Impfreihen mit maximalem und minimalem Prozentgehalt von Erfolgen erhalten. Bei späteren Transplantationen werden Serien erhalten, in welchen ein Prozentgehalt von Erfolgen auftritt, welcher ebenso niedrig ist, als bei früheren Uebertragungen erhaltene Resultate; gelegentlich werden auch negative Resultate erhalten. Sie zeigen deutlich, dass die Transplantation, zu welcher eine Geschwulst gehört, nicht eo ipso sein Verhalten bestimmt.

Diese Versuche sind ebenso unzweideutig, wie die mit hohem Prozentgehalt und müssen bei einer objektiven Betrachtung der Wachstumsenergie der Geschwulst mit berücksichtigt werden. Gibt man die Resultate als Durchschnittsprozentgehalt sämtlicher Serien in jeder Transplantation an, so wird dadurch nur das Verhalten der einzelnen Stämme verwischt, und die komplexe Natur dieser anscheinend beständigen Wucherung wird nicht aufgedeckt.

Figur 10.



Graphische Darstellung eines Stammes von 13 in kurzen Zwischenräumen aufeinanderfolgenden Transplantationen. Die oben beschriebenen Schwankungen erscheinen auch in dieser Serie.

In der Tabelle (s. Anlage) ist der Durchschnittsprozentgehalt jeder Transplantation und der Prozentgehalt der Erfolge jeder Serie zusammengestellt und zwar in numerischer und alphabetischer Reihenfolge. Da bereits bei den früheren Uebertragungen ein hoher Prozentgehalt erzielt wurde, so kann die scheinbar progressive Zunahme der Uebertragbarkeit bei den späteren Transplantationen nicht als ein Zeichen dafür angesehen

werden, dass eine andauernde Aenderung der Wachstumsfähigkeit der Parenchymzellen als eine Folge von Tierpassagen stattgefunden hat. Eine Betrachtung der beigegebenen Karte (Fig. 9) zeigt deutlich die Irrtümlichkeit einer solchen Auffassung. Die Karte enthält die Resultate schneller Tierpassagen von der 46. bis zur 58. Transplantation. Diese Versuche wurden ermöglicht durch das schnelle Wachstum, welches einige der bei jeder Uebertragung entstehenden Geschwülste zeigten. In diesen Versuchen wurde keine progressive Steigerung der Uebertragbarkeit hervorgerufen; sie weisen im Gegenteil bei der 55. Transplantation den niedrigsten Prozentgehalt der ganzen Serie auf. Die oben für andere Stämme beschriebenen Schwankungen treten auch in dieser Versuchsreihe auf, in welcher die Zeiträume zwischen aufeinander folgenden Uebertragungen auf 8 bis 15 Tage verkürzt sind. Eine solche Kurve stellt jedoch nur vereinzelte Erscheinungen in einer Reihenfolge von Transplantationen dar; sie veranschaulicht einen Spezialfall, ebenso wie die in früheren Arbeiten veröffentlichten Kurven.[1])

Auf den vorstehenden Seiten haben wir die Annahme gemacht, 1. dass die Versuchsbedingungen im Verlauf der Experimente hinreichend gleichförmig gewesen sind, um zufällige Schwankungen auszuschliessen und 2. dass der Prozentgehalt von Erfolgen bei der Transplantation ein zuverlässiges Mass der Wucherungsfähigkeit gibt. Lassen die Vorsichtsmassregeln, welche wir getroffen haben, diese beiden Annahmen zu, so sind wir zu dem Schluss berechtigt, dass die beobachteten Schwankungen in der Wucherungsfähigkeit eine Eigenschaft sind, welche dem Wachstum der Jensenschen Geschwulst in englischen Mäusen natürlicherweise zukommt. Sie beruhen darauf, dass die Zellen, wenn die Wucherung sich erschöpft hat und tatsächlich zu einem Stillstand gekommen ist (wie die spontane Resorption von Geschwülsten zeigt, welche sich gebildet hatten und eine Zeit lang gewachsen waren), ein erneutes Wachstumsvermögen erwerben.

Schon im März 1904[2]) haben Bashford und Murray betont, dass die Jensensche Geschwulst eine „Impfausbeute von 20—90 pCt. liefert, je nach der Sorgfalt, womit man die zu transplantierenden Gewebsstücke gewählt hat". Aehnliche Steigerungen der Impfbarkeit haben wir bei anderen Tumoren beobachtet.

Da in auf einen Fortpflanzungsstamm beschränkten Versuchsreihen der Zeitintervall zwischen sukzessiven Maxima ziemlich gleich bleibt (siehe Karte auf Seite 443, Fig. 10), lag die Annahme nahe, dass durch geeignetes Anpassen der Transplantationszeit es gelingen müsste, das zwischenliegende

1) Bashford, Trans. Med. Soc. of London. XXVII. 1905. — Second Report. Imp. Cancer Research Fund. Part II. p. 54. 1905. Berl. klin. Wochenschr. 1905. No. 46.

2) First Sci. Report. p. 14. 1904.

Minimum zu vermeiden. In der Tat ist dies schon mehrmals gelungen, so dass z. B., wenn mit einer Versuchsreihe mit 100 pCt. Erfolg angefangen wurde, nach zwei Passagen, in denen der Prozentsatz nicht unter 85 pCt. fiel, eine Versuchsreihe mit Maximalerfolg wieder erhalten wurde.

Protokoll:

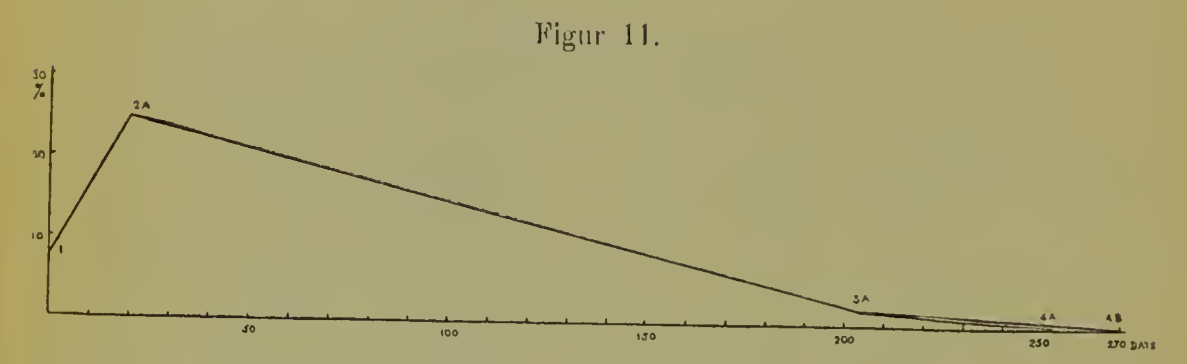
55 Z	100 pCt.	60 ×	90 pCt.
56 ii G	85 „	61 ii E	100 „
57 ii C	90 „	62 Z	100 „
58 ii C	100 „	63 M	100 „
59 ×	90 „	64 ii A	100 „

Diese Serien bestanden aus je 20 Mäusen. Ein Tumor mehr oder weniger in der Impfausbeute bedingt deshalb einen Prozentunterschied von mindestens 5 pCt., und wenn man Prozentsätze über 85 pCt. als Maximalerfolge betrachtet, kann man die von uns beschriebenen Schwankungen für verschwunden halten. Die Jensensche Geschwulst würde dann kontinuierlich einen Maximalerfolg künstlich leisten.

Von Zeit zu Zeit haben wir unter den Mäusen, welche für diese Versuche verwendet wurden, sporadische Geschwülste der Brustdrüse angetroffen. Mit allen diesen Geschwülsten wurden Uebertragungsversuche gemacht. In keinem Fall haben dieselben zu einer Zellwucherung geführt, welche dem mit der Jensenschen Geschwulst erhaltenen Wachstum gleichkommt. So sind bei 22 sporadischen Geschwülsten in 9 Fällen die ersten Uebertragungen negativ verlaufen. Wir werden im folgenden die Eigenschaften der Wucherung im einzelnen beschreiben, welche bei der Fortpflanzung zweier Geschwülste (Tumor VII und Tumor XIX) zu Tage getreten sind. Dieselben erläutern das Verhalten von Geschwülsten, welche nur ein beschränktes Wachstumsvermögen besitzen. Beide konnten verschiedene Male transplantiert werden, die erste Geschwulst wurde auf 133 Mäuse übertragen. Unter den 12 die ersten 10 Tage überlebenden Mäusen entwickelte sich eine Geschwulst. Sie wurde nach 20tägigem Wachstum auf 24 Mäuse übertragen. Unter den 4 die ersten 10 Tage überlebenden Mäusen entwickelte sich eine Geschwulst, welche langsam wuchs und nach 184 Tagen einen Durchmesser von 2 cm erreichte. Sie wurde dann auf 208 Mäuse übertragen; unter den 80 die ersten 10 Tage überlebenden Mäusen entwickelten sich zwei Geschwülste. Die eine wurde nach 48 Tagen, die andere nach 66 Tagen transplantiert. In beiden Fällen entwickelten

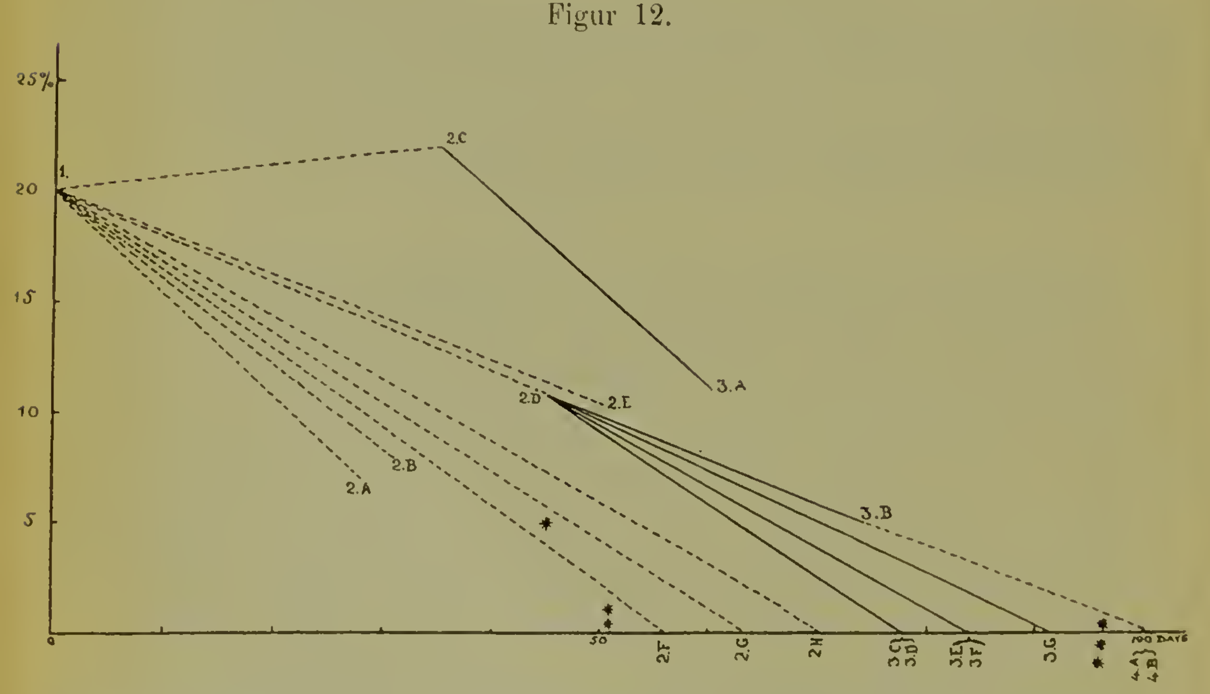
sich keine Geschwülste und der Versuch nahm ein Ende. Die beigegebene graphische Darstellung (Fig. 11) zeigt den Gegensatz, welcher zwischen der künstlichen Fortpflanzung einer solchen Geschwulst und den Uebertragungen der Jensenschen Geschwulst besteht.

Figur 11.



Graphische Darstellung der Fortpflanzung einer Mausgeschwulst (VII). Sie zeigt eine zeitweilige Zunahme (?) der Uebertragbarkeit und Erlöschen der Geschwulst nach der vierten Transplantation.

Figur 12.



Graphische Darstellung der Fortpflanzung einer hämorrhagischen sporadischen Mäusegeschwulst (XIX). Die Uebertragbarkeit, welche bei 20 pCt. anfing, nahm allmählich durch drei aufeinanderfolgende Uebertragungen hindurch ab, bis schliesslich negative Resultate erhalten wurden. Die operativ entfernte Geschwulst rezidivierte dreimal. Die bei Uebertragung des Materials, welches bei diesen drei späteren Operationen erhalten wurde, gefundenen Resultate sind ebenfalls auf der Karte bei * (5 pCt.), ** (0 pCt.), *** (0 pCt.) angegeben (vgl. Fig. 9).

Eine andere hämorrhagische Geschwulst der Brustdrüse wurde operativ entfernt und auf 85 Mäuse übertragen. Unter den 75 die ersten 10 Tage überlebenden Tieren entwickelten sich 15 Geschwülste. Die beigegebene graphische Darstellung (Fig. 12) zeigt die Ergebnisse der Uebertragungen.

Das endgiltige Schicksal der fortgepflanzten Geschwülste ist in diesen beiden Fällen das gleiche. Das Interesse des zweiten Falles liegt darin, dass die sporadische Geschwulst nach der Operation sehr bald rezidivierte, so dass eine neue Operation an drei aufeinander folgenden Gelegenheiten notwendig wurde. Das bei diesen Operationen erhaltene Gewebe wurde unter den gleichen Versuchsbedingungen transplantiert. Unter den bei der ersten Transplantation erfolgten Uebertragungen entwickelten sich in den die ersten 10 Tage überlebenden 75 Mäusen 15 Geschwülste. Neun dieser Geschwülste wurden wiederum übertragen. Die anderen wuchsen eine Zeitlang und erreichten ein ungefähres Gewicht von 0,5 g; das Wachstum blieb dann stehen, und die Geschwülste wurden schliesslich völlig resorbiert. Das histologische Bild der spontanen Resorption war identisch mit den Vorgängen, die wir bereits oben besprochen haben. Unter den Transplantationen, welche mit dem Material von der zweiten Operation vorgenommen wurden, entwickelte sich in den 22, die ersten 10 Tage überlebenden Mäusen eine Geschwulst. Das bei den anderen 2 Operationen erhaltene Material, mit welchem je 81 Transplantationen vorgenommen wurden, gab in beiden Fällen negative Resultate. Die Maus starb 3 Monate nach der ersten Operation.

Bei der Nekropsie wurde die linke Pleura und die rechte Lunge voll von metastatischen Geschwulstknoten gefunden.[1]) In dem spontan mit Krebs behafteten Tier schritt also das Wachstum fort, während in den geimpften Tieren das Wachstum ein Ende nahm, und zwar entweder nach einer vorübergehenden Wucherung oder in aufeinander folgenden Transplantationen. Diejenigen Teile, welche bei den späteren Operationen entfernt worden waren, wiesen, wenn sie transplantiert wurden, nicht dieselbe Wucherungsenergie auf, wie die bei der ersten Operation erhaltenen Gewebsteile.[2]) Die sporadische Geschwulst weist also ganz das gleiche Verhalten zu verschiedenen Zeitpunkten auf, wie die einzelnen Stämme der Jensenschen Geschwulst, in welchen Wachstumsstillstand (siehe Fig. 12) und spontane

---

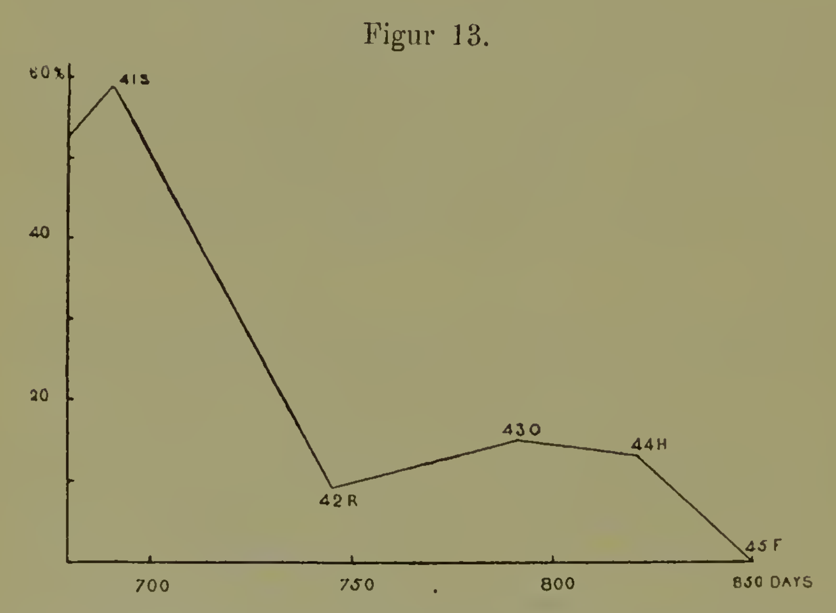
1) Abgebildet im British Medical Journal. Mai 26. 1906.

2) Man wäre geneigt, aus diesem und ähnlichen Versuchen zu folgern, dass ein spontan vom Krebs befallenes Tier einen günstigeren Boden für das Wachstum der Geschwulst darbietet, als normale Tiere. Wir sind dieser Frage in ausgedehnten Versuchsreihen näher getreten, und werden die Ergebnisse unserer Versuche in einer späteren Arbeit veröffentlichen. Es sei hier nur bemerkt, dass wir auch die entgegengesetzte Erscheinung beobachtet haben, dass nämlich die sporadische Geschwulst in normalen Tieren positive Resultate gab, während die Uebertragung auf das mit Krebs behaftete Tier negativ verlief. Zugleich sei hier daran erinnert, dass junge Tiere einen günstigeren Boden darbieten, als alte Tiere, und dass daher auch bei normalen Tieren eine Verschiedenheit der Empfindlichkeit besteht.

Resorption auf (siehe Fig. 3 und 4) ein Maximum der Uebertragbarkeit folgten und negative Resultate dann entweder sofort, oder nach einem stufenweisen Absinken erhalten wurden. Wir haben auch das entgegengesetzte Phänomen beobachtet, dass nämlich die bei der ersten Operation entfernten Geschwulstgewebe nicht überimpfbar, dagegen die späteren überimpfbar waren.

Eine Anzahl[1]) der Geschwülste der Brustdrüse bei Mäusen gibt bei der Uebertragung negative Resultate und verhält sich in dieser Beziehung wie die Geschwülste anderer Säugetiere, die eine längere Lebensdauer haben. Dieser Unterschied ist vielleicht nur ein scheinbarer, obgleich experimentell ein aktueller, da wir ein Carcinom der Brustdrüse einer

Figur 13.



Graphische Darstellung der Fortpflanzung eines Stammes der Jensenschen Geschwulst, bei welchem der Prozentgehalt der erfolgreichen Uebertragung allmählich geringer wurde, bis schliesslich ein negatives Resultat dem Wachstum ein Ende setzte (vgl. Figur 10 und 11).

Hündin durch drei Impfgenerationen fortpflanzen konnten. In denjenigen Fällen, in welchen die erste Uebertragung erfolgreich ist, zeigen die darauf folgenden Resultate gewöhnlich entweder einen allmählich abnehmenden Prozentgehalt von Erfolgen, bis schliesslich die Uebertragungsversuche negativ verlaufen, oder ein konstantes Verhalten. Die ungeheure Wucherung, welche die Jensensche Geschwulst aufweist, ist eine Ausnahme. Mäusegeschwülste, welche unzweifelhaft bösartig sind, müssen nicht notwendigerweise in gleichem Masse zur künstlichen Fortpflanzung befähigt sein. Metastasenbildung einerseits und die Fähigkeit kleiner Bruchstücke von Geschwülsten,

1) Nach grösserer Erfahrung haben wir gefunden, dass mehr als die Hälfte aller spontanen Tumoren primär überimpfbar ist.

sich nach der künstlichen Uebertragung in neuen Wirtstieren festzusetzen und weiter zu wachsen andererseits, sind eng mit einander verwandte Erscheinungen. Unsere sich allmählich erweiternde Kenntnis bösartiger Mäusegeschwülste zeigt jedoch, dass diese letztere Fähigkeit viel seltener ist, als sich aus der Häufigkeit der Metastasenbildung erwarten lässt. Die Faktoren, welche die Entwickelung, das fortwährende Wachstum und die Metastasenbildung der verschiedenen sporadischen Geschwülste in den primär mit Krebs behafteten Tieren bestimmen, sind nicht in gleicher Weise wirksam, wenn es sich darum handelt, die Fortsetzung der Wucherung unter den ähnlichen Versuchsbedingungen der künstlichen Fortpflanzung zu Wege zu bringen. Wir müssen daher schliessen, dass die ursächlichen Faktoren in verschiedener Stärke gewirkt haben, oder dass in einigen Fällen neue Faktoren hinzu gekommen sind.

Zwischen dem Verhalten einiger Stämme der Jensenschen Geschwulst und den Geschwülsten, die wir soeben betrachtet haben, lässt sich eine Parallele ziehen. Wir haben bereits auf die negativen Resultate, welche man manchmal bei der Uebertragung der Jensenschen Geschwulst erhält, hingewiesen. Die graphische Darstellung (Fig. 13) zeigt die verschiedenen Stufen, welche ein Stamm der Jensenschen Geschwulst durchläuft, wenn er, von einem hohen Prozentgehalt von Erfolgen ausgehend, eine allmählich immer schwächer werdende Wucherungsfähigkeit aufweist, bis schliesslich die erhaltenen Geschwülste bei der Uebertragung negative Resultate geben. Solche Stämme werden nicht selten angetroffen, und wir haben sie in unseren Versuchen häufig bis zu ihrem Ende verfolgt. Ein Kapitel in der Lebensgeschichte der Jensenschen Geschwulst ist sozusagen die Wiedergabe der ganzen Lebensgeschichte anderer künstlich fortgepflanzter Geschwülste. Diese Ergebnisse lassen sich nur schwer mit der Annahme vereinigen, dass die scheinbar ununterbrochene Wucherung der Jensenschen Geschwulst rein vegetativer Natur ist. Im Verein mit den Tatsachen der spontanen Resorption berechtigen sie zu der Vermutung, zu welcher wir bereits früher gekommen waren, dass ein cyklischer Vorgang vorliegen kann, z. B. ein wechselndes Steigen und Fallen der Assimilationsenergie der Zellen.

Es ist klar, dass diese Analyse des Wachstums künstlich fortgepflanzter Geschwülste von grosser Bedeutung ist, wenn es sich darum handelt, den Wert von Experimenten zu bestimmen, in welchen der Versuch gemacht wurde, das Wachstum zu beeinflussen. Die Versuchsbedingungen, durch deren Abänderung Unregelmässigkeiten in dem Erfolg der künstlichen Fortpflanzung herbeigeführt werden können, müssen berücksichtigt werden. Besonders das Alter der Versuchstiere verdient Beachtung, da die kurze Lebensdauer einer Maus die Wirkung des Zeitverlaufes während des Ver-

suches, eine Immunität zu erzeugen, vergrössert. Besondere Kontrollversuche müssen angestellt werden, um die Fehlerquelle zu umgehen, welche das Altern der Tiere mit sich bringt. Die Schwankungen, welche nicht auf Versuchsbedingungen zurückgeführt werden können, sondern welche eine natürliche Eigenschaft der Wucherung der Geschwulstzellen sind, mahnen bei der Deutung von Ergebnissen therapeutischer Experimente sogar noch dringlicher zur Vorsicht. Die Schwierigkeit, ja Unmöglichkeit, den Zeitpunkt vorher zu sagen, an welchem die fortgepflanzten Geschwülste einer spontanen Resorption unterliegen können, zeigt, wie nötig es ist, ein genaues Protokoll ihrer Vorgeschichte zu haben. Die beschriebenen Schwankungen können auch auf den klinischen Verlauf des Krebses beim Menschen bezogen werden.

Wir werden in Gemeinschaft mit Dr. W. Cramer in einer anderen Arbeit über die Ergebnisse berichten, welche wir bei der Wiederimpfung von Mäusen erhalten haben, in welchen eine Resorption von voll entwickelten Geschwülsten sowohl spontan als unter dem Einfluss der Wirkung von Radium eingetreten war, sowie über die Höhe, Schutzwirkung, vorangegangene Einspritzungen normalen Mäuseblutes. Eine kurze Uebersicht dieser Resultate ist in „The fourth Anual Report of the Imperial Cancer Research Fund" gegeben worden[1]), ohne dass, da dies ein offizieller Bericht unserer Tätigkeit war, die wertvollen Ergebnisse Ehrlichs, sowie die von Gaylord und Clowes berücksichtigt werden konnten.

Anmerkung bei der Korrektur: Die vorangehende Arbeit wurde Anfang 1906 abgeschlossen. Sie ist eigentlich eine Vorstudie zu unseren Beiträgen über Immunität gegen Mäusekrebs[2]). Andere Forscher, die damals mit der Jensenschen Geschwulst positive Immunisierungs- bzw. Heilungsresultate zu haben glaubten, hatten keine Maximalimpfausbeute zur Kontrolle gehabt und hatten weder die Schwankungen der Wachstumsenergie, noch das Vorkommen spontaner Resorption genügend berücksichtigt. Erfreulich ist es mir, dass die hochinteressanten Immunisierungsversuche Ehrlichs, die inzwischen veröffentlicht sind, mit unseren Resultaten in allem wesentlichen übereinstimmen, trotz ganz verschiedenen Materials und Versuchsanordnungen. (E. J. B.)

1) British Medical Journal. July 1906.

2) British Medical Journal. 1906. July 28. Fourth Report Imperial Cancer Research 1905/6. Royal Society Proc. Dec. 10. 1906.

Protokoll.

Prozentsatz der Impfausbeute in den Versuchsreihen der verschiedenen Transplantationen oder Impfgenerationen.
Die **fett** gedruckten Zahlen geben die Impfausbeute, die von makroskopisch nekrotisch aussehenden Tumoren stammen, an.

Transplantationen oder Impfgenerationen	Durchschnittsprozentsatz in jeder Transplantation oder Impfgeneration	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
23																	
24	5,0																
25	11,3	15	30	21	7	4	9										
26	22,9	5	16	8	—	10	2	**41**	**19**	**36**	**47**	**18**	**12**	**25**	24	—	—
27	25,2	29	37	**90**	**17**	**14**	**29**	**25**	16	**9**	—	**17**	—	**43**	**16**	**40**	**18**
28	15,8	**11**	**10**	—	**40**	20	—	**16**	—	—	**10**	4	—	8	—	**17**	—
29	12,8	13	16	**18**	—	—	5	**15**	**12**	—	**20**	**10**	**17**				
30	15,6	**13**	**10**	**13**	16	**10**	—	**18**	—	**21**	**33**	**7**	—				
31	29,5	**5**	**92**	**23**	**10**	**37**	**30**	**25**	**50**	**50**	**13**	—	**11**	**13**	—	—	**25**
32	29,6	**28**	**44**	**40**	—	**15**	**67**	—	—	**4**	**7**	—	**32**	—			
33	17,5	25	**11**	**4**	**25**	**25**	**17**	**9**	8	—	**20**	—	**38**	4	—	—	**9**
34	14,6	**15**	**15**	**9**	—	**10**	8	—	**7**	—	**15**	5	**4**	**16**	**27**	**3**	**17**
35	19,8	**33**	10	17	**10**	10	—	—	—	22	14	20	**24**	20	31	**44**	**7**
36	23.5	37	—	—	**24**	**32**	10	**13**	30	**25**	40	40	—	31	**13**	**32**	19
37	24,0	**19**	**8**	**11**	21	—	—	32	31	**28**	**10**	30	45	25	**33**	**9**	—
38	30,0	25	—	**18**	25	100	75	**33**	—	—	25	—	—	17	20	19	37
39	25,8	50	29	—	—	13	**33**	**17**	9	—	—	**14**	—	—	**11**	**21**	**9**
40	28,7	63	31	33	22	—	—	—	**13**	**15**	**33**	**21**	12	—	—	40	**42**
41	24,8	31	29	36	**14**	17	**33**	**13**	**17**	21	—	**38**	**11**	**17**	**5**	**20**	**20**
42	21,7	—	44	29	25	—	**9**	—	**14**	—	—	—	23	**10**	**11**	**39**	**18**
43	17,8	—	—	16	20	22	**4**	—	5	—	—	**22**	**30**	—	**33**	15	**6**
44	38,8	27	**44**	**36**	**53**	**33**	**42**	63	13	—	—	—	—	—	—	13	
45	32,2	29	**33**	**53**	**13**	33	—	—	—								
46	41,2	—	—	55	—	—	47	66	**46**	**55**	—	**32**	16	33			
47	48,9	23	—	72	47	—	46	59	79	75	**61**	**44**	**26**	62	**73**	69	61
48	43,7	—	30	43	**83**	84	—	47	**70**	**50**	—	60	**50**	**50**	**57**	18	—
49	40,5	28	33	37	**3**	33	**34**	50	50	29	—	**43**	**33**	—	39	**20**	**39**
50	41,1	58	**54**	71	55	—	24	**61**	**30**	48	—	—	30	14	40	—	**15**
51	37,5	78	—	7	60	43	43	**64**	**66**	48	40	**18**	**27**	**21**	32	**40**	29
52	36,2	36	63	**66**	74	38	6	33	**10**	7	**5**	**48**	**45**	**22**	**72**	**32**	—
53	39,6	43	70	40	26	48	—	43	38	44	53	—	**56**	**54**	**38**	47	16
54	32,2	13	—	64	72	6	11	47	47	60	—	—	20	8	6	—	—
55	44,5	—	—	—	—	**58**	**70**	30	36	—	—	33	39	—	16	38	—
56	48,2	—	—	—	—	47	—	—	**33**	**12**	13	24	20	7	14	33	—
57	56,1	—	29	18	**91**	64	35	33	—	—	79	—	**44**	**37**	—	—	**33**
58	50,0	28	33	24	69	**14**	—	**15**	55	31	57	**22**	41	53	45	—	**40**
59	48,0	—	12	21	38	—	25	40	—	17	—	**50**	**47**	**53**	—	—	31
60	49,0	9	—	—	30	20	—	—	7	—	—	16	12	**33**	54	**42**	**63**
61	62,0	—	—	—	**17**	**7**	—	—	—	—	70	**30**	—	64	—	—	65
62	66,5	—	46	—	—	—	53	11	37	55	36	57	37	54	**100**	**62**	**40**
63	60,0	17	—	47	58	**75**	39	74	**20**	**16**	—	75	**25**	100	100	100	100
64	58,0	18	17	5	84	**70**	43	21	50	44	**70**	50	**50**	83	74	72	90
65	57,0	28	**72**	5	9	**38**	47	**86**	**44**	**48**	30	60	100	100	66	100	71
66	62,0	72	37	90	63	30	12	57	37	100	56	31	**60**	—	**96**	80	80

Transplantationen oder Impfgenerationen	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	Aii	Bii	Cii	Dii	Eii	Fii	Gii	Hii
23																		
24																		
25																		
26	21	**33**	—	—	**50**													
27	5	**28**	**30**	20	**14**	**7**	**25**	**25**	**33**									
28	**9**	**20**	—	**13**	**14**	**27**	—	—	**5**	**30**								
29																		
30																		
31																		
32																		
33	—	—	33															
34	**7**	—	—	**5**	52	**25**	**24**											
35	35	6	**31**	**16**	—	**8**												
36	8	8	14	—	35	**13**												
37	**67**	**2**	—	**33**	**15**	30	—	**8**										
38	**10**	14	**30**	24	47	—	—	—	—	**33**	**18**	**33**	—	—	**18**	**33**	8	—
39	—	**33**	**27**	67	—	—	**10**	—	—	**43**	27							
40	4	**50**	18	**29**	**15**	**38**												
41	**36**	35	**59**	**40**	**25**	**13**	**15**	9	**26**	**41**								
42	**13**	**9**	3	—	—	—	**59**	**20**	—	6								
43	**24**																	
44																		
45																		
46																		
47	—	**33**	**34**	**6**	7	46	65											
48	**50**	—	**37**	**67**	**30**	32	**22**	**36**	**10**	**71**	**18**	12	23					
49	—	**63**	**73**	40	74	36	**37**	**56**	**39**	**44**								
50	37	**57**	**6**	59	**59**	15	15	37	**53**	**90**	**40**	**14**	77	19	31			
51	64	—	—	60	**68**	**12**	13	19	45	35	21	53	—	22	—	28	25	—
52	33	43	56	8	33	14	80	26	—	12	50	57	42	31	40	—	20	53
53	30	13	11	19	63	66	—	—	10	43	8	—	—	—	59	44	80	—
54		—	40	—	—	25	41	—	—	**13**	**7**	**29**	39	24	9	**18**	14	**10**
55	**10**	**23**	**42**	—	**32**	**37**	**27**	—	29	**100**	—	—	—	**48**	—	66	—	**61**
56	**19**	**24**	—	**54**	**38**	—	—	**50**	**20**	66	31	**94**	**92**	**50**	**76**	81	**85**	**31**
57	56	**20**	75	7	45	—	56	**85**	**59**	**67**	95	100	90	**82**	70	**35**	41	90
58	**57**	**38**	**20**	**41**	**50**	**53**	**77**	—	63	**41**	58	58	**100**	—	—	—	**50**	**63**
59	59	**50**	—	**43**	100	61	95	89	20	**67**	40	**63**	**44**					
60	47	100	**75**	**84**	84	81	80	100	70	35	6	41	36	20	**42**	**29**	—	**67**
61	**66**	45	**60**	73	20	38	**15**	**75**	71	60	59	56	82	25	**100**	**40**	**41**	79
62	**66**	**77**	**62**	43	83	**78**	75	33	—	100	33	83	**100**	67	94	**94**	**100**	41
63	80	—	11	—	**29**	—	90	**100**	**80**	**9**	**88**	**88**	50	**81**				
64		9	90	**99**	—	**81**	**72**	**50**	90	80	**100**	17	**63**					
65	**71**	100	10	90	54	27	—		—	—								
66	25	81			88	18	—	35	—	**25**	**75**	**89**	**67**	**100**	**100**	**73**		

Transplantationen oder Impfgenerationen	Iii	Jii	Kii	Lii	Mii	Nii	Oii	Pii	Qii	Rii	Sii	Tii	Uii	Vii	Wii	Xii	Yii	Zii
23																		
24																		
25																		
26																		
27																		
28																		
29																		
30																		
31																		
32																		
33																		
34																		
35																		
36																		
37																		
38	**28**																	
39																		
40																		
41																		
42																		
43																		
44																		
45																		
46																		
47																		
48																		
49																		
50																		
51	8	7	—	—	**63**	**63**	21	**40**										
52	**7**	—	—	—	—	—	—	**5**	30	6	**33**	—	—	**31**				
53	33	15	—	**13**	**40**	**66**	40	**13**	**25**									
54	—	—	**48**	**27**	7	60	27	81	33	42	**55**	**37**	30	**53**	**18**	**53**	29	64
55	**53**	89																
56	81	**62**	82	44	**67**	**70**	**74**	**30**										
57	64	72	77	41														
58	**71**	82	—	88	**60**	**59**												
59																		
60	88																	
61	84	78	100	88	50	**94**	**90**	**83**	**50**	**94**	82	100						
62	67	94	**87**	100	55	94	100	28	—	58								
63																		
64																		
65																		
66																		

Die obenstehende Tafel gibt die Impfausbeute von 880 Ueberimpfungen der Jensenschen Geschwulst in englischen Mäusen von den 23. bis 66. Impfgenerationen auf die etwa 25 000 nach 10 Tagen noch lebenden Mäuse an. Weggelassen sind die Impfreihen, bei welchen zur Kontrolle von Immunitätsversuchen die Versuchsanordnung geändert wurde, oder bei welchen anderer Gründe halber vergleichende Schlüsse nicht zulässig sind, z. B. 1. zu niedrige Anzahl der nach 10 Tagen lebenden Mäuse, 2. negative Resultate, 3. Vermutung von Sepsis usw. Die weggelassenen Zahlen beziehen sich sowohl auf hohe wie auf niedrige Impfausbeuten. Durch künstliche Auswahl des eingeimpften Materials ist in der 62. Generation die Impfausbeute auf einen Durchschnitt von 66 pCt. in englischen Mäusen, in einzelnen Reihen dagegen ist der Prozentsatz auf 100 pCt. gestiegen.

